

**COMMUNAUTÉ EUROPÉENNE DE L'ÉNERGIE ATOMIQUE – EURATOM**

**ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'ACTION  
DE LA PADUTINE DANS LE TRAITEMENT  
DES RADIODERMITES ET DES RADIONÉCROSES**

**par**

**P. MANDEL, C. GARY, F. IMBAUD,  
(Université de Strasbourg)**

**J. RODESCH (Euratom)**

**avec la collaboration**

**du Dr. A. MASSART, Service Médical de l'Euratom**

**1965**



**Rapport établi par l'Université de Strasbourg, France**

**Contrat Euratom N° 017-62-7 BIOF**



## AVERTISSEMENT

Le présent document a été élaboré sous les auspices de la Commission de la Communauté Européenne de l'Energie Atomique (EURATOM).

Il est précisé que la Commission d'EURATOM, ses cocontractants ou toute personne agissant en leur nom:

- 1° — Ne garantissent pas l'exactitude ou le caractère complet des informations contenues dans ce document, ni que l'utilisation d'une information, d'un équipement, d'une méthode ou d'un procédé décrit dans le présent document ne portent pas atteinte à des droits privés.
- 2° — N'assument aucune responsabilité pour les dommages qui pourraient résulter de l'utilisation d'informations, d'équipements, de méthodes ou procédés divulgués dans le présent document.

Ce rapport est vendu au prix de 85,— francs belges, sur demande adressée à: PRESSES ACADEMIQUES EUROPEENNES - 98, Chaussée de Charleroi, Bruxelles 6.

Le paiement se fait par versement à:

- la BANQUE DE LA SOCIETE GENERALE (Agence Ma Campagne) - Bruxelles - compte N° 964.558,
- la BELGIAN AMERICAN BANK AND TRUST COMPANY - New York - compte N° 22.186,
- la LLOYDS BANK (Europe) Ltd. - 10 Moorgate, London E.C.2,

en mentionnant la référence: «EUR 2151.f - Etude expérimentale de l'action de la Padutine dans le traitement des radiodermites et des radionécroses».

Achévé d'imprimer par Snoeck-Ducaju & Fils, Gand-Bruxelles, Bruxelles, février 1965.

**EUR 2151.f**

**COMMUNAUTÉ EUROPÉENNE DE L'ÉNERGIE ATOMIQUE – EURATOM**

**ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'ACTION  
DE LA PADUTINE DANS LE TRAITEMENT  
DES RADIODERMITES ET DES RADIONÉCROSES**

**par**

**P. MANDEL, C. GARY, F. IMBAUD,  
(Université de Strasbourg)  
J. RODESCH (Euratom)**

**avec la collaboration  
du Dr. A. MASSART, Service Médical de l'Euratom**

**1965**



**Rapport établi par l'Université de Strasbourg, France**

**Contrat Euratom N° 017-62-7 BIOF**

Manuscrit reçu le 6 mai 1964.



## TABLE DES MATIERES

	Page
INTRODUCTION . . . . .	5
DISPOSITIONS EXPERIMENTALES . . . . .	6
TECHNIQUES D'IRRADIATION . . . . .	6
2.1. Irradiation superficielle locale (doses de 5.000 r à 20.000 r) . . . . .	6
2.2. Irradiation superficielle locale (doses de 30.000 r à 80.000 r) . . . . .	6
2.3. Irradiation locale semi-pénétrante . . . . .	7
TECHNIQUES THERAPEUTIQUES . . . . .	7
EXPOSE DES RESULTATS . . . . .	8
4.1. Etude des radiodermites expérimentales . . . . .	8
4.1.1. Observations effectuées chez le rat . . . . .	8
4.1.2. Observations effectuées chez le cobaye . . . . .	10
4.1.3. Observations effectuées chez le lapin . . . . .	11
4.2. Etude thérapeutique de la Padutine . . . . .	12
4.2.1. Observations effectuées chez le rat . . . . .	12
4.2.2. Observations effectuées chez le cobaye . . . . .	14
4.2.3. Observations effectuées chez le lapin . . . . .	14
4.2.4. Lésions cutanées après brûlures . . . . .	14
4.3. Mise au point de critères quantitatifs d'appréciation de l'efficacité d'une thérapeutique des radiolésions cutanées . . . . .	15
4.3.1. Détermination des acides nucléiques . . . . .	15
4.3.2. Détermination du collagène . . . . .	16
4.3.3. Détermination de l'index mitotique et contrôle histologique . . . . .	17
CONCLUSIONS GENERALES . . . . .	
ANNEXES	
Annexe I — Graphiques . . . . .	21
Annexe II — Tableaux . . . . .	33
Annexe III — Microphotographies de coupes histologiques de radio- lésions cutanées (9 figures) . . . . .	39
Annexe IV — Action de la Padutine dans le traitement des radio- dermites - Macrophotographies à divers délais (16 figures)	47



## ETUDE EXPERIMENTALE DE L'ACTION DE LA PADUTINE DANS LE TRAITEMENT DES RADIODERMITES ET DES RADIONECROSES

### RESUME

Des doses de rayons X supérieures à 50.000 r provoquent chez le rat des radiolésions graves qui persistent au delà de quatre mois. Un traitement à la Padutine-dépôt, instauré à partir de la 3<sup>e</sup> semaine après l'irradiation, c'est-à-dire au stade de l'ulcération, amène une cicatrisation complète au bout de douze semaines de traitement.

Des doses inférieures à 50.000 r provoquent presque toujours des lésions guérissant spontanément. Pourtant le traitement à la Padutine fait apparaître une cicatrisation plus rapide et plus précoce. Les récurrences sont beaucoup moins fréquentes chez les animaux traités.

Un traitement trop précoce, p.ex. au stade de l'érythème ou de la radiodermite vésiculeuse et bulleuse aggrave les processus inflammatoires et retarde la cicatrisation.

Les déterminations biochimiques des acides nucléiques et du collagène ainsi que l'index mitotique apparaissent comme étant de précieux moyens d'évaluation tant du point de vue qualitatif que quantitatif du phénomène de cicatrisation des radionécroses au cours du traitement à la Padutine.

### SUMMARY

Doses of X-rays in excess of 50,000 rem induce in rats serious radiolesions which persist for over four months. Treatment with Padutin, which is applied from the third week after irradiation, i.e. at the ulceration stage, results in total cicatrization after twelve weeks' treatment.

Doses of less than 50,000 rem almost invariably induce lesions which heal spontaneously, but treatment with Padutin results in faster and earlier cicatrization. Recurrences are much less frequent in the treated animals.

Premature treatment, e.g., at the stage of erythema or vesicular radiodermatitis, aggravates the inflammatory processes and delays cicatrization.

Biochemical determinations of the nucleic acids and collagen, as well as the mitotic index, appear to be valuable means of assessing this treatment, from both the qualitative and quantitative viewpoint of the cicatrization phenomenon in radionecroses during treatment with Padutin.

### INTRODUCTION

Le contrat prévoyait l'étude expérimentale d'un éventuel traitement des radiolésions par la Padutine dans des conditions expérimentales rigoureusement contrôlées. Il s'agissait avant tout de démontrer sur le matériel animal l'efficacité du produit, constatée antérieurement dans le traitement clinique des radiodermites \*, en provoquant des radionécroses induites par diverses doses de rayons X chez le rat, le cobaye et le lapin.

\* (1) MASSART A. - HENRY J., *Journal Belge Radiol.*, 44 (1961), 667.

(2) MASSART A. - HENRY J. - RODESCH J., *Strahlenschutz in Forschung und Praxis*, Band 2, Freiburg 1963.

(3) MASSART A. - RODESCH J., *Rapport technique EURATOM*, EUR 125.d.f.i.n.e, Bruxelles.

(4) MASSART A. - RODESCH J. - SEMILLER H.A., *Strahlenschutz in Forschung und Praxis*, Band 3, Freiburg 1963.



Ainsi qu'il a été convenu, la première étape du travail consistait à réaliser sur l'animal de laboratoire, des radiodermites plus ou moins accentuées et de préciser les conditions permettant d'obtenir une radiodermite stable, c'est-à-dire ne guérissant pas spontanément. Cette radiodermite « standard » devait par la suite être retenue pour instaurer le traitement à la Padutine afin de voir si les effets obtenus chez les humains se confirmaient d'une manière statistiquement valable.

## 1. DISPOSITIONS EXPERIMENTALES

L'expérimentation a porté, en ce qui concerne les rats et les cobayes, sur des animaux d'une souche homogène du même âge et de même sexe, maintenus dans des conditions de nutrition et de milieu ambiant strictement identiques.

L'étude portait sur la peau du dos pour laquelle nous possédions déjà des données histologiques et biochimiques importantes acquises au cours des recherches antérieures et effectuées dans nos laboratoires.

Dans chaque expérience, les essais thérapeutiques portaient sur un même nombre d'animaux que celui des animaux témoins, c'est-à-dire irradiés, mais non traités. Les contrôles périodiques et réguliers du poids de l'animal ainsi que les observations journalières, nous renseignaient utilement sur l'état général des sujets en expérience et nous permettaient d'éliminer les animaux malades ou pour lesquels il existait une interférence étrangère quelconque.

L'expérimentation se faisait sur des animaux adultes, c'est-à-dire d'un poids de 200 à 250 g pour les rats; de 1,5 kg à 2 kg pour les lapins et de 500 à 800 g pour les cobayes.

## 2. TECHNIQUES D'IRRADIATION

### 2.1. Irradiation superficielle locale

Pour les doses de 5.000 r à 20.000 r, nous avons préconisé la technique suivante: une surface de 20 mm<sup>2</sup> choisie dans la région paralombaire a été irradiée superficiellement.

*Caractéristiques techniques:*

Tension	50 kV
Intensité	2 mA
Filtre	0,5 Al
Distance foyer-peau	2 cm
Débit à la peau	8.000 r/min

### 2.2. Irradiation superficielle locale

Pour les doses de 30.000 r à 80.000 r l'appareillage dont nous disposions ne nous permettait plus une telle durée d'exposition. Aussi, avons-nous procédé à une irradiation

sans filtration, ce qui nous donnait un débit plus important, donc un temps d'exposition moins long.

*Caractéristiques techniques:*

Tension	50 kV
Intensité	2 mA
Filtre	sans
Localisateur	29 mm Ø
Distance foyer-peau	4 cm
Débit à la peau	45.000 r/min

### 2.3. Irradiation locale semi-pénétrante

Alors que pour les deux modes d'irradiation exposés plus haut, nous avons utilisé un rayonnement de faible pénétrance (50 kV), pour certaines expériences chez les lapins, nous avons employé un rayonnement que nous appelons semi-pénétrant dont voici les détails techniques:

Tension	130 kV
Intensité	12 mA
Filtre	3 Al
Localisateur	5 cm Ø
Distance foyer-peau	18 cm
Débit à la peau	500 r/min

Comme région irradiée, nous avons choisi la région fémorale externe, ce qui nous permet d'étudier une éventuelle répercussion sur le système nerveux et osseux.

Pendant l'irradiation, seule la plage d'irradiation se trouvait dans le champ d'exposition, le restant du corps se trouvant à l'abri du rayonnement, grâce à un écran de plomb.

*Dispositions particulières:*

En vue de l'irradiation, les animaux étaient mis en cage pendant plusieurs jours afin qu'ils s'habituent aux nouvelles conditions expérimentales.

Un jour avant l'irradiation, les sujets étaient rasés à l'endroit de la future radiolésion.

Pour irradier dans toutes les expériences une région identique dans des conditions semblables, il a fallu maintenir les animaux pour la durée de l'exposition dans une position strictement immobile. Aussi l'irradiation s'effectuait sous anesthésie générale: à l'éther pour les rats et au mélange chloral-morphine par injection intrapéritonéale pour les lapins et les cobayes.

## 3. TECHNIQUES THERAPEUTIQUES

Divers essais nous ont montré que l'administration intra-musculaire de la Padutine était la plus efficace entraînant le moins d'effets secondaires.

La dose finalement retenue était celle de 2 UB de Padutine-Dépôt \* pour le rat, 10 UB pour le cobaye et 10 UB pour le lapin.

Les injections ont été pratiquées à des intervalles réguliers de 2 jours jusqu'à cicatrisation complète. Ce stade une fois atteint, un traitement d'entretien était maintenu à raison d'une injection par semaine durant plusieurs semaines.

## 4. EXPOSE DES RESULTATS

La mise en œuvre de notre étude impliquait:

1) La réalisation de radiodermites expérimentales reproductibles et stables, d'une évolution aussi semblable que possible, tant dans les lots traités que dans celui des témoins.

2) L'analyse de l'effet éventuel de la Padutine-dépôt sur les radiodermites en faisant varier les délais du début du traitement.

3) La recherche et la mise au point de critères biologiques, biochimiques et physiologiques valables permettant une évaluation quantitative du degré de lésion aux différents stades de l'expérimentation.

4) Un contrôle histologique permettant de déterminer la localisation des lésions et leurs caractéristiques ainsi que la détermination de l'index mitotique.

Incidentement, à titre de comparaison, nous avons analysé l'effet éventuel de la Padutine dans la cicatrisation des plaies provoquées par d'autres agents que ceux responsables de la radiodermite, tels que les brûlures du 3<sup>me</sup> degré.

### 4.1. Etude des radiodermites expérimentales

#### 4.1.1. Observations effectuées chez le rat

En nous inspirant des acquisitions de la pathologie humaine selon lesquelles une dose de 10.000 r provoque déjà une radiodermite, voire une radionécrose à cicatrisation retardée, nous avons irradié 20 séries de 20 rats blancs chacune avec des doses allant de 5.000 à 20.000 r. Dans chaque série nous avons groupé les animaux par lots de 5, ce qui nous donnait 4 groupes de 5 rats pour chaque type d'essai.

Voici nos observations faites pour les diverses doses de rayons X (voir Techniques d'irradiation, point 2.1.):

*Pour des doses de 5.000 r (graphique N° 1)*

On observe l'apparition d'un érythème entre le 5<sup>me</sup> et le 7<sup>me</sup> jour, et une radiodermite vésiculo-bulleuse entre le 17<sup>me</sup> et le 20<sup>me</sup> jour. Dans aucun cas on ne voit apparaître d'ulcération à cette dose.

---

\* BAYER S.A., Leverkusen, Rép. Féd. d'Allemagne, connu en France sous le nom de KALLEONE-RETARD.



Les animaux guérissent spontanément entre le 28<sup>me</sup> et le 35<sup>me</sup> jour après irradiation.

*Pour une dose de 10.000 r (graphique N° 2)*

L'apparition de l'érythème est plus précoce c'est-à-dire entre le 2<sup>me</sup> et le 4<sup>me</sup> jour. Les lésions vésiculo-bulleuses s'installent entre le 10<sup>me</sup> et le 15<sup>me</sup> jour, et on observe des ulcérations entre le 21<sup>me</sup> et le 30<sup>me</sup> jour.

Ces ulcérations guérissent spontanément et la période de cicatrisation s'étend du 47<sup>me</sup> au 85<sup>me</sup> jour après l'irradiation.

*Pour une dose de 15.000 r (graphique N° 3)*

L'érythème apparaît entre le 2<sup>me</sup> et le 4<sup>me</sup> jour, la lésion vésiculo-bulleuse approximativement aux mêmes délais que le lot précédent, c'est-à-dire entre le 10<sup>me</sup> et le 15<sup>me</sup> jour.

L'ulcération par contre se manifeste plus rapidement et ceci pour l'ensemble des animaux (du 15<sup>me</sup> au 28<sup>me</sup> jour).

Pour cette dose relativement élevée, contrairement à ce que l'on observe chez l'homme, la cicatrisation est également spontanée et s'étend sur la même période que dans l'expérience qui précède.

*Pour une dose de 20.000 r (graphique N° 4)*

L'érythème apparaît aux mêmes délais que précédemment mais d'une façon plus accentuée. Entre le 2<sup>me</sup> et le 3<sup>me</sup> jour après l'irradiation il est constitué chez tous les animaux. La période d'apparition de la lésion vésiculo-bulleuse est également plus avancée et raccourcie (8<sup>me</sup> au 10<sup>me</sup> jour). L'ulcération est également plus rapide et s'installe dans tout le lot d'animaux en expérience, tout en débutant dans les mêmes délais que dans l'expérience précédente; elle se présente sous une forme plus accusée et du 14<sup>me</sup> au 28<sup>me</sup> jour, tous les animaux en sont atteints.

La cicatrisation des lésions provoquées par cette dose débute nettement plus tard bien qu'elle s'achève au même délai que dans l'expérience précédente.

Instruits par les constatations décrites ci-dessus et devant la difficulté d'obtenir chez le rat, à l'aide des doses employées, une radiodermite stable, nous avons procédé à des expériences d'orientation avec des doses plus élevées.

Les caractéristiques d'appareillage nous ont obligé à modifier les conditions expérimentales d'irradiation. Cette modification porte essentiellement sur la nature du rayonnement (sans filtration) ainsi que sur la surface irradiée (voir Techniques d'irradiation, point 2.2.).

*Pour une dose de 30.000 r (graphique N° 5)*

Au bout de 3 à 4 jours, apparaît un érythème qui est suivi presque immédiatement de la réaction vésiculo-bulleuse. L'ulcération est plus tardive et s'étend sur une période beaucoup plus longue que dans les expériences précédentes. La cicatrisation est encore spontanée, elle débute plus précocement que dans l'expérience des 20.000 r et s'étend sur une période un peu plus étendue. La guérison complète est également obtenue plus tôt, c'est-à-dire entre la 12<sup>me</sup> et la 13<sup>me</sup> semaine après l'irradiation.

Ces différences d'avec les résultats enregistrés dans l'expérience précédente doivent être attribuées au changement du type de rayonnement.

Une expérience pilote à la dose de 40.000 r, effectuée sur un nombre restreint d'animaux, a encore montré une cicatrisation spontanée.

*Pour une dose de 50.000 r (graphique N° 6)*

L'érythème apparaît au 2<sup>me</sup> jour de l'irradiation chez tous les animaux. La réaction vésiculo-bulleuse se manifeste entre le 20<sup>me</sup> et le 27<sup>me</sup> jour et l'ulcération qui suit immédiatement est plus précoce que précédemment. La radionécrose qui s'est installée est apparemment stable et se maintient actuellement au delà de 4 mois et demi.

Notons toutefois qu'à présent, soit après 20 semaines d'observation, certains animaux présentent une tendance à la cicatrisation spontanée. Cependant la majorité des rats est encore, à l'heure actuelle, dans la phase ulcéreuse.

*Pour une dose de 60.000 r (graphique N° 7)*

On observe des phénomènes pratiquement semblables.

Ainsi l'érythème apparaît dès le surlendemain de l'irradiation, tandis que la radiodermite vésiculo-bulleuse apparaît entre le 14<sup>me</sup> et le 21<sup>me</sup> jour. La période d'apparition des ulcères débute immédiatement après.

A la période actuelle d'observation, c'est-à-dire 20 semaines après l'irradiation, on ne décèle encore aucune tendance à la cicatrisation.

Ainsi la période d'ulcération offre une période expérimentale de contrôle allant de la 3<sup>me</sup> à la 20<sup>me</sup> semaine.

*Pour une dose de 70.000 r (graphique N° 8)*

Les réactions érythémateuse, vésiculo-bulleuse et ulcéreuse apparaissent spontanément dans les mêmes délais que dans l'expérience de 60.000 r. Ici non plus on n'observe aucune guérison au bout de 4 mois et demi.

*Pour une dose de 80.000 r (graphique N° 9)*

Un érythème se dessine dès le lendemain de l'irradiation. Les phénomènes vésiculo-bulleux et ulcéreux se produisent aux mêmes délais que pour la dose de 60.000 r.

On ne décèle aucune tendance à la cicatrisation spontanée, après 4 mois et demi d'observation. Notons cependant que pour les très fortes doses (70.000 et 80.000 r) nous avons enregistré des décès, bien qu'il s'agisse d'une irradiation locale. Les accidents survenus, pour la plupart intestinaux, semblent devoir être imputés à l'irradiation elle-même.

*L'apparition de récurrences (tableau N° I)*

Les récurrences survenues au cours de l'expérimentation méritent également d'être citées. Elle ont été constatées surtout pour les doses de 10.000 et 15.000 r entre le 3<sup>me</sup> et le 7<sup>me</sup> mois après l'irradiation et faisaient suite à un phénomène d'hyperkératose prononcé.

*4.1.2. Observations effectuées chez le cobaye (graphique N° 10)*

Après les constatations faites dans l'étude des radiodermes chez le rat et devant les difficultés rencontrées pour la production de radiodermes stables, nous avons effectué un essai sur le cobaye: l'expérience a porté sur un lot de 6 sujets.

La dose appliquée était de 45.000 r administrée selon le mode indiqué plus haut (voir Techniques d'irradiation, point 2.3.). Dans ces conditions, l'érythème et la lésion vésiculo-bulleuse sont aussi précoces que chez le rat irradié à 60.000 r.

L'ulcération apparaît également dans les délais très voisins et s'étend sur une période allant de la 3<sup>me</sup> à la 10<sup>me</sup> semaine. Une guérison spontanée s'observe entre la 12<sup>me</sup> et la 14<sup>me</sup> semaine après irradiation.

En choisissant le cobaye comme moyen d'investigation, il y aurait donc lieu de procéder à des irradiations à de plus fortes doses.

Quoiqu'il en soit, il convient de souligner pour le cobaye tout comme pour le rat une radiorésistance de la peau plus accentuée, comparée à celle de l'homme.

#### 4.1.3. Observations effectuées chez le lapin (graphique N° 11)

Après des essais préliminaires d'irradiation superficielle locale de 6 lapins à une dose de 60.000 r (voir Techniques d'irradiation, point 2.2.) dans la région fémorale externe, entraînant ici aussi une cicatrisation spontanée dans un délai de 4 semaines, nous avons procédé à une irradiation semi-pénétrante de 10.000 r au niveau du muscle de la loge externe de la cuisse (voir Techniques d'irradiation, point 2.3.).

On observe très rapidement l'apparition d'un érythème (2<sup>me</sup> au 3<sup>me</sup> jour).

La lésion vésiculo-bulleuse s'installe entre le 10<sup>me</sup> et le 15<sup>me</sup> jour. Survient ensuite le processus ulcératif qui persiste à présent, soit au-delà de la 20<sup>me</sup> semaine d'observation.

#### Conclusion

L'étude de l'effet de diverses doses appliquées en irradiation superficielle locale et des radiodermites qui en résultent a été entreprise d'une façon systématique.

Elle portait sur les répercussions de doses allant de 5.000 r à 80.000 r chez le rat, de 45.000 r chez le cobaye et de 60.000 r chez le lapin.

Chez le rat, des guérisons spontanées ont été observées dans des délais inférieurs à 13 semaines pour des doses de 5.000 r à 40.000 r. Les irradiations par des doses supérieures à 40.000 r conduisent à des ulcérations qui persistent au-delà de 5 mois après l'irradiation. Ces doses paraissent donc les mieux adaptées pour l'étude d'une thérapeutique. Comme une certaine mortalité a été observée pour les doses de 70.000 et de 80.000 r, nous avons prévu pour nos expériences ultérieures des irradiations à 50.000 et 60.000 r.

Chez le cobaye et le lapin on constate également pour des doses respectivement de 45.000 et 60.000 r, des guérisons spontanées.

L'existence d'une radiorésistance cutanée spécifique pourrait être invoquée chez ces 3 espèces et il conviendrait d'en rechercher la nature et la cause.

Par contre, chez le lapin une dose de 10.000 r appliquée en irradiation semi-pénétrante provoque des ulcérations et des phénomènes inflammatoires persistants.



## 4.2. Etude thérapeutique de la Padutine

### 4.2.1. Observations effectuées chez le rat

Nous avons adopté les dispositions expérimentales suivantes: dans une première série d'expériences, nous avons examiné l'effet de la Padutine dans des radiolésions induites par des doses allant de 5.000 à 20.000 r (voir Techniques d'irradiation, point 2.1.).

Le traitement a porté sur un total de 92 rats. Pour chaque dose nous avons adopté les dispositions expérimentales suivantes:

- Chaque série de 20 rats était répartie en 4 lots sensiblement égaux.
- Le premier lot constituait les témoins irradiés non traités.
- Le deuxième lot était traité dès le lendemain de l'irradiation soit avant même le début de la phase érythémateuse, c'est ce que nous désignons comme traitement précoce.
- Dans le troisième lot, le traitement débutait au 15<sup>me</sup> jour après l'irradiation, c'est-à-dire à la période de la radiodermite vésiculo-bulleuse.
- Le quatrième lot, enfin, comprenait des animaux pour lesquels nous avons instauré le traitement au 21<sup>me</sup> jour après irradiation, c'est-à-dire en pleine ulcération; nous le désignons comme traitement tardif.

Voici l'analyse des résultats obtenus:

*Pour une dose de 5.000 r (graphique N° 1)*

L'érythème apparaît aux mêmes délais chez les animaux témoins que chez ceux ayant reçu un traitement précoce à la Padutine.

La réaction vésiculo-bulleuse se présente plus précocement chez les animaux traités dès le 1<sup>er</sup> jour après irradiation. Elle paraît également plus accentuée.

En l'absence de phénomènes ulcéreux, la cicatrisation montre un retard appréciable pour les animaux traités à partir du 1<sup>er</sup> et du 15<sup>me</sup> jour après irradiation. Le traitement à partir de la 3<sup>me</sup> semaine après irradiation n'a aucune répercussion sur le déroulement de la cicatrisation: celle-ci est la même que dans le lot des témoins.

Ces données nous montrent que l'administration précoce de la Padutine a un effet plutôt défavorable pour la cicatrisation.

*Pour une dose de 10.000 r (graphique N° 2)*

Le même phénomène se répète, c'est-à-dire radiodermite vésiculo-bulleuse plus précoce, ulcération également plus précoce chez les animaux traités à partir du 1<sup>er</sup> jour et du 15<sup>me</sup> jour après irradiation. Tandis que la cicatrisation est retardée pour ces mêmes lots, elle est achevée dans un délai plus rapide chez les animaux traités tardivement, c'est-à-dire 3 semaines après irradiation.

*Pour une dose de 15.000 r (graphique N° 3)*

L'ulcération paraît également s'établir plus rapidement chez les traités, à partir du 1<sup>er</sup> et du 15<sup>me</sup> jour après irradiation, et on constate chez ces animaux une cicatrisation retardée.

Par contre, chez les sujets traités à partir de la 3<sup>me</sup> semaine, la phase cicatricielle est plus courte que dans les trois autres lots (2 semaines au lieu de 4 semaines). Le temps nécessaire pour un retour à la normale pour l'ensemble des animaux paraît moins étendu que chez les témoins.

*Pour une dose de 20.000 r (graphique N° 4)*

On observe des résultats sensiblement identiques, c'est-à-dire des délais de cicatrisation moins étendue chez les traités à partir de la troisième semaine après irradiation que chez les témoins et les traités précocement.

Notons que chez ces derniers, la phase cicatricielle est plus allongée.

*Pour une dose de 30.000 r (graphique N° 5)*

Pour cette dose (voir Techniques d'irradiation, point 2.2.), nous n'observons pas de différences dans les délais d'apparition de l'érythème de la radiodermite vésiculo-bulleuse et du processus ulcératif entre les témoins traités précoces et tardifs.

Cependant la durée de cicatrisation est réduite de moitié chez l'ensemble des animaux traités tardivement.

Etant donné qu'à une dose de 30.000 r nous n'avons plus observé de différences entre les témoins et les traités précoces, les lésions s'installant très rapidement, dans les expériences suivantes portant sur des doses de 50.000 à 80.000 r, nous avons instauré le traitement à la Padutine uniquement à partir du 21<sup>me</sup> jour après irradiation.

*Pour une dose de 50.000 r (graphique N° 6)\**

Les animaux témoins présentent de graves ulcérations apparaissant dès la 4<sup>me</sup> semaine et qui persistent au-delà de la 18<sup>me</sup> semaine après irradiation.

Alors que la cicatrisation fait donc défaut, chez les témoins irradiés, elle commence par contre chez les traités à la 4<sup>me</sup> semaine pour être complète à la 12<sup>me</sup> semaine.

*Pour une dose de 60.000 r (graphique N° 7)\**

On observe le même phénomène: ulcération à partir de la 3<sup>me</sup> semaine après l'irradiation qui persiste au-delà de la 18<sup>me</sup> semaine; par contre, chez les sujets traités la cicatrisation est acquise entre la 6<sup>me</sup> semaine et la 13<sup>me</sup> semaine après l'irradiation.

*Pour une dose de 70.000 r (graphique N° 8)*

Les mêmes résultats se confirment: ulcération persistante après 2 mois et demi chez les témoins alors que pour les traités à partir de la 3<sup>me</sup> semaine, après irradiation, on observe une phase cicatricielle s'étendant de la 6<sup>me</sup> à la 12<sup>me</sup> semaine environ.

*Pour une dose de 80.000 r (graphique N° 9)*

Nous avons enregistré des accidents que nous pensons pouvoir attribuer à des phénomènes consécutifs à l'irradiation. Néanmoins, chez les animaux restant en observation, les résultats enregistrés dans les expériences précédentes se confirment pour cette dose.

---

\* Voir annexe photos.

#### 4.2.2. *Observations effectuées chez le cobaye* (graphique N° 10)

Sur les 12 cobayes ayant reçu 45.000 r (voir Techniques d'irradiation, point 2.2.), les 6 animaux traités au 21<sup>me</sup> jour après irradiation présentent une cicatrisation totale s'étendant entre la 5<sup>me</sup> et la 8<sup>me</sup> semaine après irradiation, alors que pour les témoins elle s'installe entre la 12<sup>me</sup> et la 14<sup>me</sup> semaine seulement après irradiation.

#### 4.2.3. *Observations effectuées chez le lapin* (graphique N° 11)\*

Enfin, l'expérience pilote (10.000 r) en irradiation semi-pénétrante (voir Techniques d'irradiation, point 3), que nous avons effectuée sur le lapin, nous apprend que les animaux traités à partir du 50<sup>me</sup> jour après irradiation achèvent leur cicatrisation en 4 semaines, c'est-à-dire à la 12<sup>me</sup> semaine après irradiation, tandis que les sujets témoins gardent l'ulcération au-delà de la 20<sup>me</sup> semaine après irradiation.

#### 4.2.4. *Lésions cutanées après brûlures* (graphique N° 12)

Nous notons enfin que les animaux chez lesquels nous avons provoqué une ulcération par brûlure (3<sup>me</sup> degré) et qui ont été traités à partir du 21<sup>me</sup> jour après l'établissement de la lésion, la cicatrisation est achevée un peu plus tôt que chez les animaux non traités.

Nous ne rapportons ces trois dernières expériences 4.2.2., 4.2.3. et 4.2.4. qu'à titre indicatif.

Des expériences de vérification sont actuellement en cours, nous ne saurons donc en tirer des conclusions trop hâtives.

#### *L'apparition des récidives* (tableau N° I)

Il est intéressant de noter la fréquence plus importante de récidives chez les sujets témoins que chez les animaux traités. Le tableau N° I indique que pour un total de 36 animaux témoins et 42 animaux traités à la Padutine, on enregistre 10 récidives chez les témoins contre 2 chez les sujets traités.

Rappelons que les récidives sont surtout consécutives à des doses d'irradiation de 10.000 et 15.000 r qu'elles se produisent généralement entre le 3<sup>me</sup> et le 7<sup>me</sup> mois après l'irradiation et qu'elles sont précédées par une hyperkératose importante.

#### *Conclusion*

Chez le rat, pour des doses allant de 10.000 r à 20.000 r, les lésions apparaissent plus précocement et souvent d'une façon plus accentuée chez les animaux traités dès le lendemain et parfois même le quinzième jour après irradiation.

La phase cicatricielle paraît plus allongée ou bien encore retardée chez ces mêmes sujets. Les délais de la cicatrisation sont cependant plus étroits chez les sujets traités à partir de la 3<sup>me</sup> semaine après irradiation. Ceci est également le cas après une irradiation de 30.000 r. Pour des doses allant de 50.000 à 80.000 r, la cicatrisation fait défaut au bout de 4 mois et demi chez les sujets témoins, alors que chez les traités, elle est totale en six semaines environ.

Des récidives apparaissent avec une fréquence plus importante chez les témoins que chez les sujets traités.



Chez le cobaye ayant reçu une dose de 45.000 r, la Padutine fait apparaître également une cicatrisation plus rapide par rapport aux témoins.

Chez les lapins irradiés par une dose semi-pénétrante de 10.000 r et traités à partir du 50<sup>me</sup> jour après irradiation, c'est-à-dire à partir de l'établissement d'une ulcération, on obtient également une cicatrisation complète, au bout de 12 semaines, alors que chez les témoins celle-ci fait complètement défaut à la 20<sup>me</sup> semaine d'observation.

#### **4.3. Mise au point de critères quantitatifs d'appréciation de l'efficacité d'une thérapeutique des radiolésions cutanées**

L'étude des critères biologiques, biochimiques et physiologiques était orientée vers trois types d'expériences:

- a) détermination du taux et du métabolisme des acides nucléiques;
- b) détermination du taux du collagène;
- c) détermination de l'index mitotique et contrôle histologique.

Nos essais dans ce domaine doivent être considérés comme essentiellement préliminaires. L'objectif principal de la première année du contrat consistait avant tout en l'établissement d'un protocole expérimental des conditions d'irradiation. En raison des multiples surprises dont nous avons parlé plus haut, notamment en ce qui concerne la radio-résistance exceptionnelle du tissu cutané des rongeurs, nous nous trouvions dans l'obligation de prolonger considérablement le temps initialement prévu pour ce cycle de recherches. Il ne pouvait logiquement être question d'entreprendre une expérimentation systématique avant que cette première étape ne soit franchie. Voici cependant à titre indicatif nos premiers résultats:

##### **4.3.1. Détermination des acides nucléiques**

Nos expériences ont porté sur un total de 36 animaux groupés en 4 lots différents.

A l'intérieur de chaque lot, nous avons examiné:

- 3 animaux normaux, c'est-à-dire non irradiés,
- 3 animaux irradiés traités,
- 3 animaux irradiés non traités.

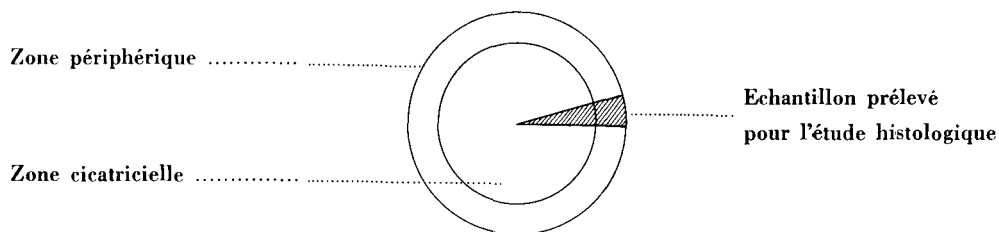
La dose utilisée pour ce cycle de recherches était celle de 15.000 r qui nous paraissait la plus indiquée pour apprécier la cinétique et la qualité de la cicatrisation (voir Techniques d'irradiation, point 2.1.).

Les délais d'observation après traitement étaient, pour les 4 expériences effectuées, respectivement de 6 - 7 - 8 - 9 semaines après le début du traitement.

Les 9 animaux étaient sacrifiés aux mêmes délais et les acides nucléiques ont été déterminés dans deux zones distinctes:

- une zone centrale appelée zone cicatricielle;
- une zone périphérique.

Le prélèvement se faisait à l'emporte-pièce selon le schéma suivant:



Un échantillon de peau comprenant un fragment de chaque zone était prélevé aux fins d'un contrôle histologique.

Les méthodes biochimiques utilisées étaient celles développées dans nos laboratoires et décrites ailleurs \*. Il ressort des tableaux que pour les animaux dont le traitement a débuté deux mois après irradiation et qui ont été traités pendant 6 semaines, ainsi que pour ceux dont le traitement a débuté au 21<sup>me</sup> jour après irradiation et traités pendant 7 semaines, la reconstitution du taux de l'ADN semble plus rapide que chez les animaux non traités (graphique N° 14 et tableau N° III).

Ceci aussi bien dans la zone cicatricielle que périphérique. Aux délais plus éloignés de l'irradiation, il n'y a plus de différence entre animaux témoins et traités. Un retour à la normale est manifeste chez les rats témoins comme chez les traités à la 8<sup>me</sup> et 9<sup>me</sup> semaine d'observation.

Pour ce qui est de l'ARN, on ne remarque aucune différence significative entre témoins irradiés et animaux traités (graphique N° 13 et tableau N° II).

Il convient de remarquer que le mode d'expression des résultats par unité de poids peut être sujet à critique. Aussi nous proposons-nous de rapporter à l'avenir les résultats également à une unité de surface.

Le rapport ARN/ADN est en apparence plus élevé chez les animaux traités aux délais les plus courts après irradiation (tableau N° IV). Ceci est la conséquence des taux plus faibles d'ADN à ces périodes d'observation.

#### 4.3.2. Détermination du collagène

L'étude portait sur le collagène insoluble.

Les déterminations ont été effectuées dans trois zones différentes à savoir la zone 1 (centre de la cicatrice), la zone 2 (périphérie de la cicatrice) et la zone 3 (prélèvement dans une région non irradiée) symétrique par rapport à celle irradiée.

Les essais ont été effectués sur 16 rats répartis en 4 lots de 4 rats chacun, dont 2 servaient comme témoins (irradiés mais non traités), les 2 autres ayant subi un traitement à la Padutine à partir de la 3<sup>me</sup> semaine après irradiation. La dose appliquée était comme pour la détermination des acides nucléiques de 15.000 r.

\* (1) Recherches sur les actions biochimiques des radiations. Etude quantitative et métabolique - Thèse d'agrégation, Université Libre de Bruxelles (à paraître).

(2) Les acides nucléiques de la peau dans certaines conditions de nutrition - Etude métabolique à l'aide de radiophosphore - Thèse de Sciences, Université de Strasbourg, 1961.

Les résultats des 4 expériences effectuées indiquent que pour les délais qui se situent au-delà de 45 jours après irradiation, le taux de collagène de la zone 1 (centre de la lésion) est plus élevé chez les animaux traités. Cependant aux délais de 40 jours, la différence est de  $-12\%$  pour les animaux non traités. Dans l'expérience 4 on constate pour la zone 3 (symétrique) un taux plus élevé chez les animaux traités (graphique N° 16 et tableau N° VI). Ceci peut s'expliquer par les phénomènes observés au cours des cicatrifications d'une façon générale, à savoir une stimulation de la synthèse de collagène à distance du foyer de cicatrisation. Répétons que les expériences concernant le collagène comme celles ayant trait aux acides nucléiques nécessitent et méritent confirmation.

Les expériences sont en cours actuellement.

#### 4.3.3. Détermination de l'index mitotique et contrôle histologique

Le simple examen histologique nous montre que dès le lendemain d'une application locale d'une dose de rayons X de 15.000 r, l'épiderme se décolle progressivement du derme sous-jacent, au deuxième jour, alors même qu'aucun érythème n'était macroscopiquement visible. Outre l'épiderme largement décollé, on distingue des cellules en dégénérescence à noyaux pycnotiques ou aplatis.

Dès le 4<sup>me</sup> jour, la couche basale est très aplatie, la chromatine se présente comme rétractée tandis que la couche épidermique devient de plus en plus vallonnée et irrégulière.

Au long de ces jours, le nombre de mitoses visibles va en décroissant, même si l'on a tenu compte des cellules morphologiquement en voie de dégénérescence. Après une semaine la couche épidermique est totalement éliminée tandis que le derme est extrêmement congestif.

Environ deux semaines après l'application des rayons X, apparaissent des phénomènes suppuratifs dans une zone où l'épiderme a complètement disparu.

Nous avons repris les observations à partir du 40<sup>me</sup> jour, période où s'amorce la cicatrisation. Nous avons déterminé le nombre des figures mitotiques de la couche basale d'une part chez les animaux irradiés non traités et d'autre part chez les sujets traités à partir de la 3<sup>me</sup> semaine après l'irradiation.

L'allure histologique générale dans les deux cas est souvent celle d'une plaie torpide (coupe 1) présence de bourgeons épidermiques qui essaient de recouvrir les plans musculaires ou dermiques encore à nu et abondants en tissu scléreux (coupes 2 et 3).

Quand l'épiderme est reconstitué d'une manière régulière, les couches cornée et granuleuse sont notablement épaissies, la couche basale, bien que souvent régulière, est hyperplasique et présente plusieurs assises cellulaires (coupe 4). D'autre part, il est dépourvu de follicules pileux et de formations annexes; les premiers apparaissent souvent sous la forme de globes cornés (coupes 5 et 6). Une bande de tissu fibreux apparaît souvent sous l'épiderme (coupe 7). Les fibres élastiques formant feutrage ont une importance relative plus grande que normalement. De nombreux vaisseaux apparaissent thrombosés, témoignage d'une mauvaise vascularisation pouvant annoncer les troubles éventuels ultérieurs (coupe 8).

Toutefois, à une même date, l'épidermisation paraît plus avancée chez les animaux traités (coupe 9). Ceci nous a incité à étudier les figures mitotiques de la couche basale.

Les animaux ont été sacrifiés 9 h après injection de 0,75 mg de colchicine et le nombre de mitoses a été évalué pour 1.000 cellules basales en moyenne.

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau N° V et illustrés dans le graphique N° 15. Il ressort de nos observations que dans la zone 1 (centre de la lésion), à tous les délais, et dans la zone 2 (périphérie de la lésion) à partir du 45<sup>me</sup> jour après irradiation, le nombre de mitoses présentes est nettement inférieur dans les cas traités; une seule exception dans la zone 2 au-delà de 40 jours, on trouve plus de mitoses chez les animaux traités. A titre de comparaison, nous avons examiné chez les animaux traités et témoins une région symétrique à celle qui a été irradiée. Les différences entre les animaux témoins et traités sont insignifiantes.

En ce qui concerne l'interprétation des résultats, on ne peut guère que formuler des hypothèses. On pourrait envisager que la cicatrisation chez l'animal traité étant plus avancée, le nombre de mitoses est plus réduit et se rapproche de la normale. On ne saurait cependant pas accepter une telle hypothèse avant d'avoir examiné l'épiderme des animaux traités à une date plus précoce. Nous ne l'avons pas fait dès le début, car à une date plus précoce, il n'y a guère d'épiderme chez les animaux irradiés et non traités. Mais devant les résultats de nos essais rapportés plus haut, le contrôle de ce qui se passe chez les animaux irradiés et traités à des délais plus courts s'impose, même si la comparaison avec les témoins non traités n'est pas possible à cause de l'absence complète de tout épiderme au niveau de la lésion.

### *Conclusion*

L'étude des acides nucléiques semble constituer un test quantitatif valable dans l'appréciation des radiolésions cutanées et au cours de la cicatrisation. L'analyse de l'ADN du tissu cutané en régénération montre que la Padutine provoque chez les animaux traités un retour à la normale plus rapide que chez les irradiés non traités du taux passagèrement diminué de cet acide nucléique.

Le taux de collagène paraît plus élevé aux périodes éloignées de l'irradiation pendant la phase cicatricielle. L'hypothèse d'une stimulation de la synthèse du collagène à distance du foyer des lésions mérite une certaine attention.

L'index mitotique montre aux délais d'observation fixés un pourcentage plus faible des figures mitotiques chez les traités par rapport aux témoins. Ceci pourrait être dû au fait que chez le sujet traité, la cicatrisation est plus avancée, montrant des valeurs se rapprochant de la normale alors que chez l'animal irradié non traité la régénération est encore dans une phase active.

L'étude histologique conduite parallèlement et sur les mêmes échantillons de tissu cutané renseigne utilement sur la localisation des processus actifs au cours de la régénération cutanée, et nous servira dans l'avenir comme moyen de contrôle et d'orientation.

## 5. CONCLUSIONS GENERALES

Contrairement à ce que l'on observe chez l'homme, les radiolésions cutanées consécutives à une irradiation superficielle locale à la dose de 10.000 à 40.000 r guérissent

spontanément chez le rat. Il en est de même chez le cobaye pour une dose de 45.000 r et chez le lapin pour une dose de 60.000 r.

Des doses supérieures à 50.000 r en irradiation superficielle locale produisent chez le rat des radiolésions graves avec ulcérations qui persistent au bout de 4 mois et demi. De telles doses se prêtent par conséquent bien à l'analyse d'effets thérapeutiques et des radioprotecteurs.

Il en est de même pour des irradiations produites par des doses semi-pénétrantes de 10.000 r chez le lapin.

Après irradiation superficielle locale, l'administration précoce de Padutine fait apparaître plus rapidement l'érythème, les lésions vésiculo-bulleuses et dans certains cas les ulcérations, et retarde ou prolonge la cicatrisation spontanée.

L'administration tardive de Padutine, c'est-à-dire à partir de la 3<sup>me</sup> semaine après l'irradiation permet d'enregistrer une cicatrisation des lésions dans des délais plus précoces chez l'ensemble des animaux traités et ayant subi des doses d'irradiation allant de 10.000 à 30.000 r chez le rat et de 45.000 r chez le cobaye, lésions qui par ailleurs guérissent spontanément.

Pour des doses au-delà de 50.000 r tous les animaux traités cicatrisent leurs lésions au bout de 13 à 14 semaines alors que chez les animaux non traités l'ulcération persiste encore après 18 semaines, soit un mois plus tard.

Un nombre limité d'expériences a porté sur les acides nucléiques, au cours de la cicatrisation après une dose de 15.000 r en irradiation superficielle locale. Il semble que le retour à la normale du taux d'ADN soit favorisé par un traitement à la Padutine.

Des déterminations de collagène ont également été effectuées dans un certain nombre de cas. Là également, dans une zone centrale de la lésion, la Padutine paraît favoriser l'accroissement du taux de collagène.

Enfin, pour un même délai de 10 à 11 semaines après 15.000 r en irradiation superficielle locale le taux de figures mitotiques de l'épiderme paraît inférieur chez les animaux traités.

Ceci pourrait éventuellement s'expliquer par une évolution plus rapide de la lésion vers la cicatrisation sous l'influence du traitement à la Padutine, alors que chez les témoins elle est encore dans une phase active.

Nous insistons sur le fait que les observations d'ordre biochimique et histologique sont essentiellement préliminaires et ne sauraient engager notre opinion avant confirmation rigoureuse avec un nombre suffisant d'expériences.

### Remarque

Les observations et déterminations reportées sur ce rapport ont été arrêtées au 1<sup>er</sup> février 1964, date de la rédaction.

Le présent rapport est le résultat d'un travail d'équipe sous la direction de M. P. MANDEL, Professeur à la Faculté de Médecine à Strasbourg, et M. Jean RODESCH, Docteur ès-Sciences, avec la collaboration de M. A. MASSART, Docteur en Médecine, tous deux d'Euratôm. La réalisation de ces recherches a été possible grâce à l'appui matériel dont nous a fait bénéficier la Communauté Européenne de l'Énergie Atomique et à la collaboration active du personnel scientifique et technique travaillant dans le cadre du contrat EURATOM-Université de Strasbourg: Madame Ch. GARY, Mademoiselle F. IMBAUD et Mademoiselle P. SCHACHERY.



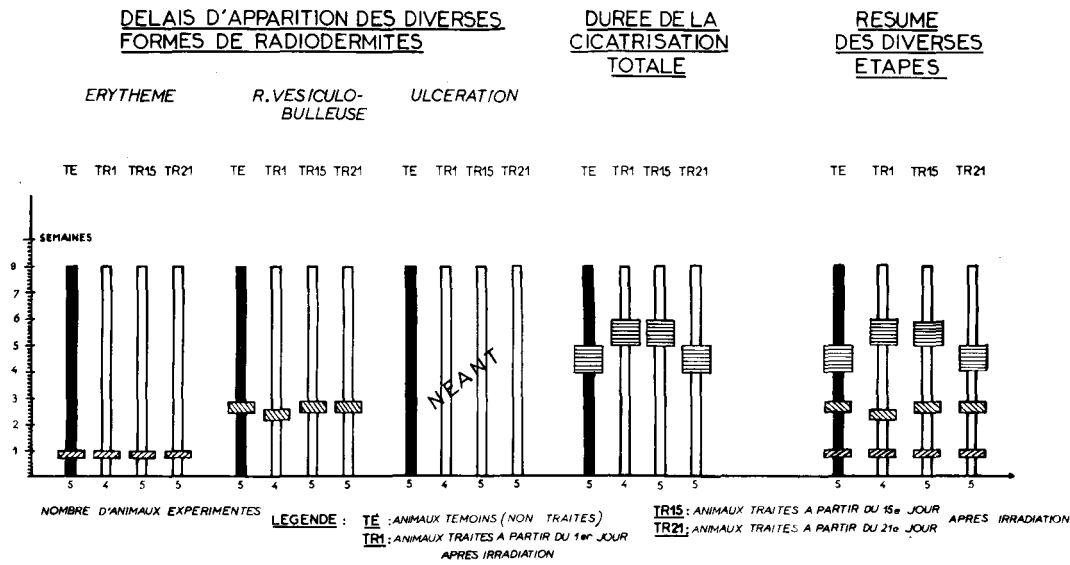
GRAPHIQUES





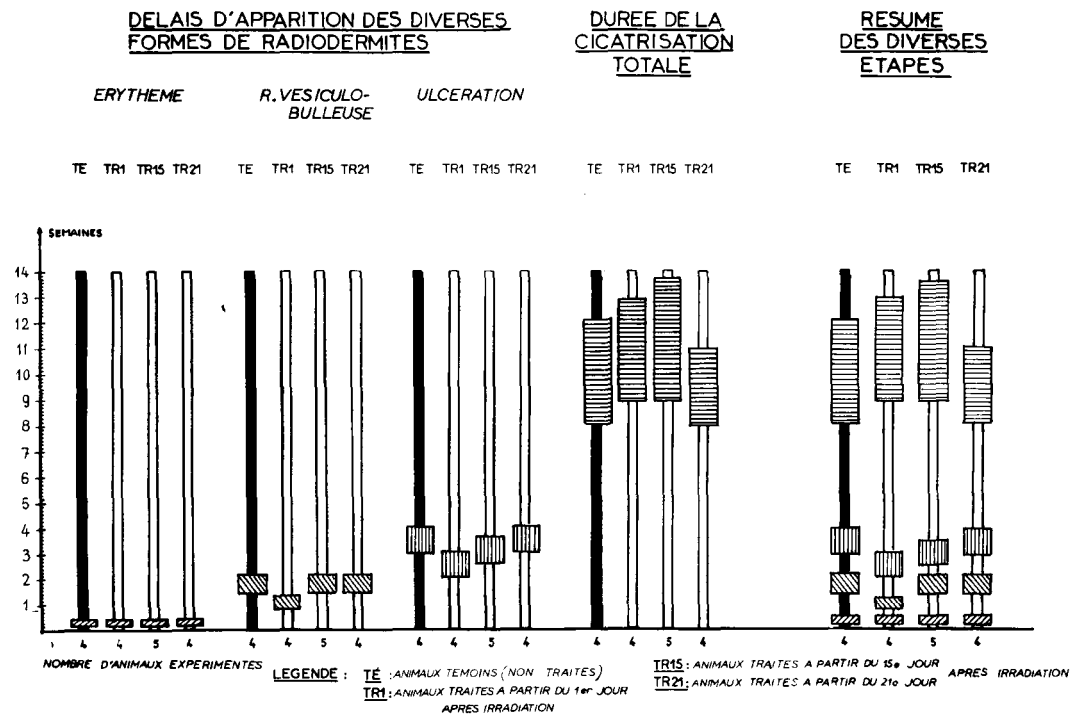
1. Diverses étapes d'évolution des radiolésions cutanées après irradiation locale de rayons X et au cours de leur traitement à divers délais. - Dose administrée: 5.000 r.

Rats

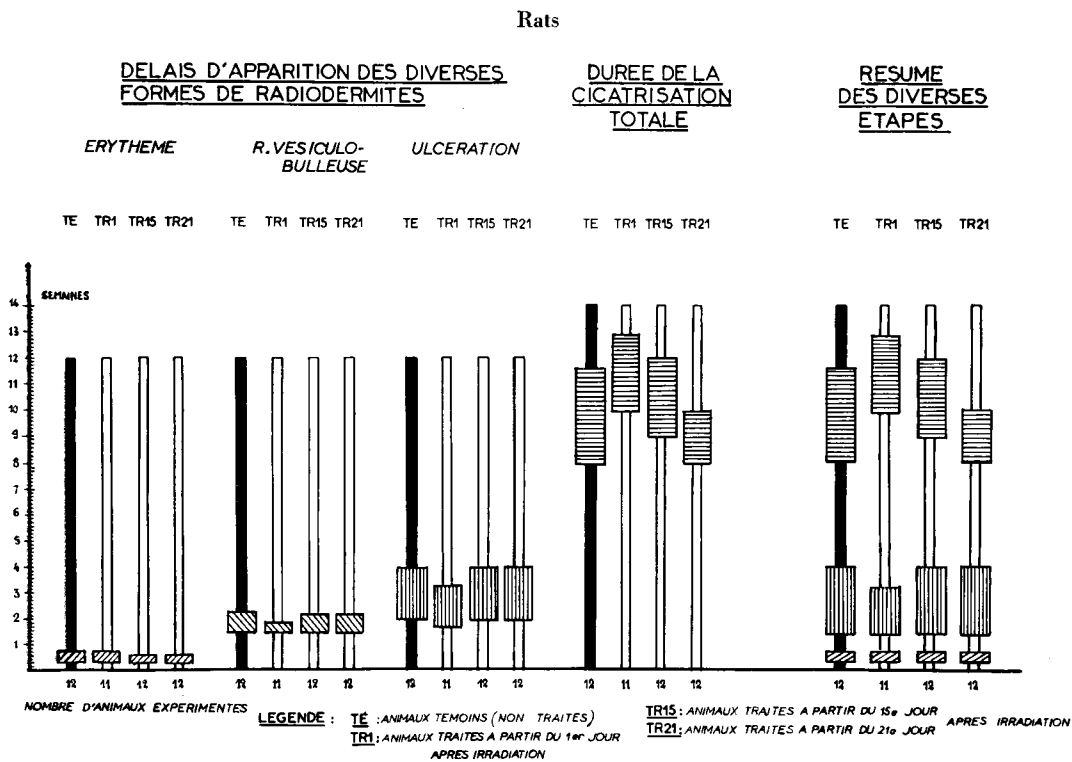


2. Diverses étapes d'évolution des radiolésions cutanées après irradiation locale de rayons X et au cours de leur traitement à divers délais. - Dose administrée: 10.000 r.

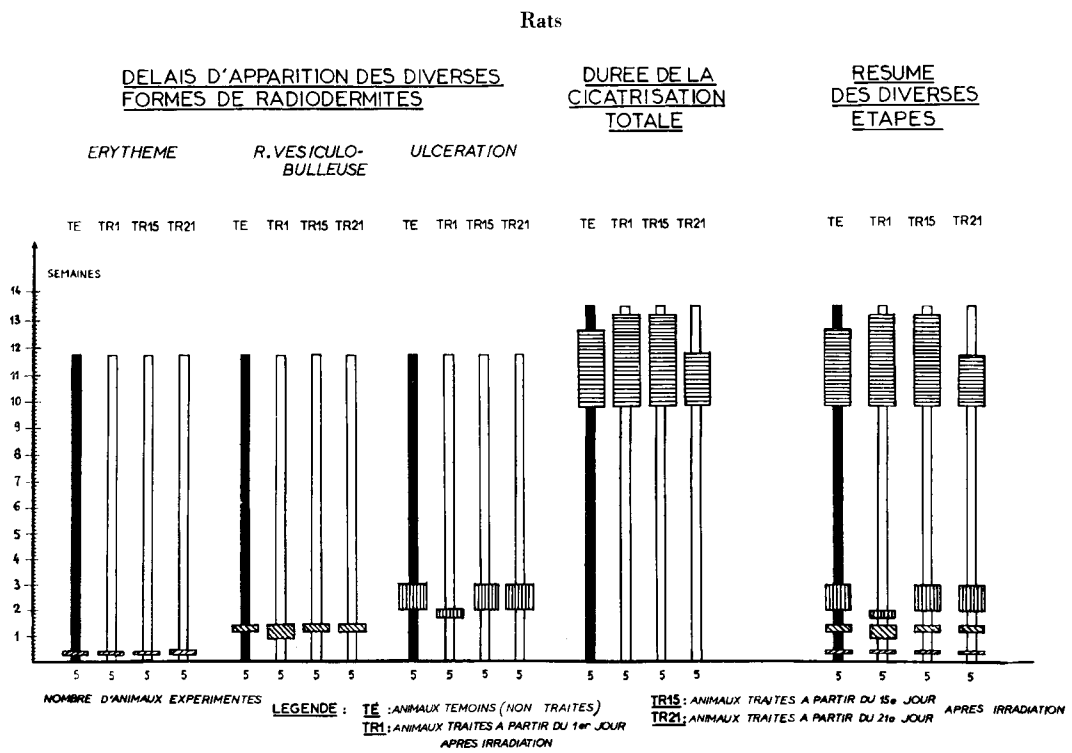
Rats



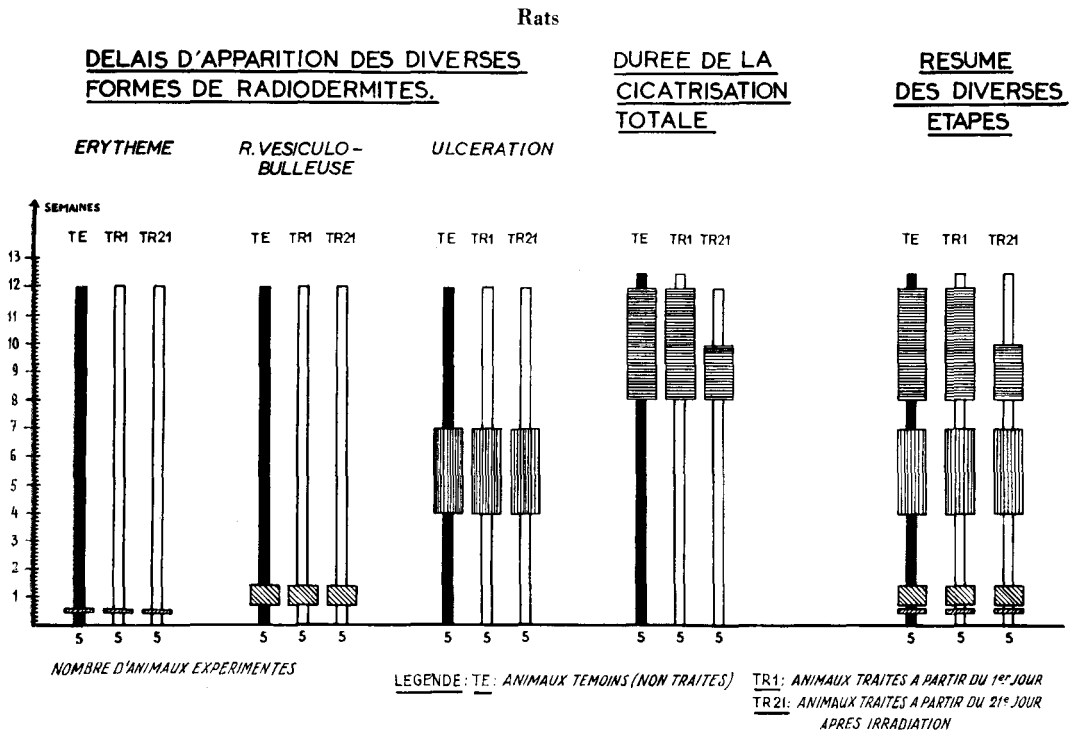
3. Diverses étapes d'évolution des radiolésions cutanées après irradiation locale de rayons X et au cours de leur traitement à divers délais. - Dose administrée: 15.000 r.



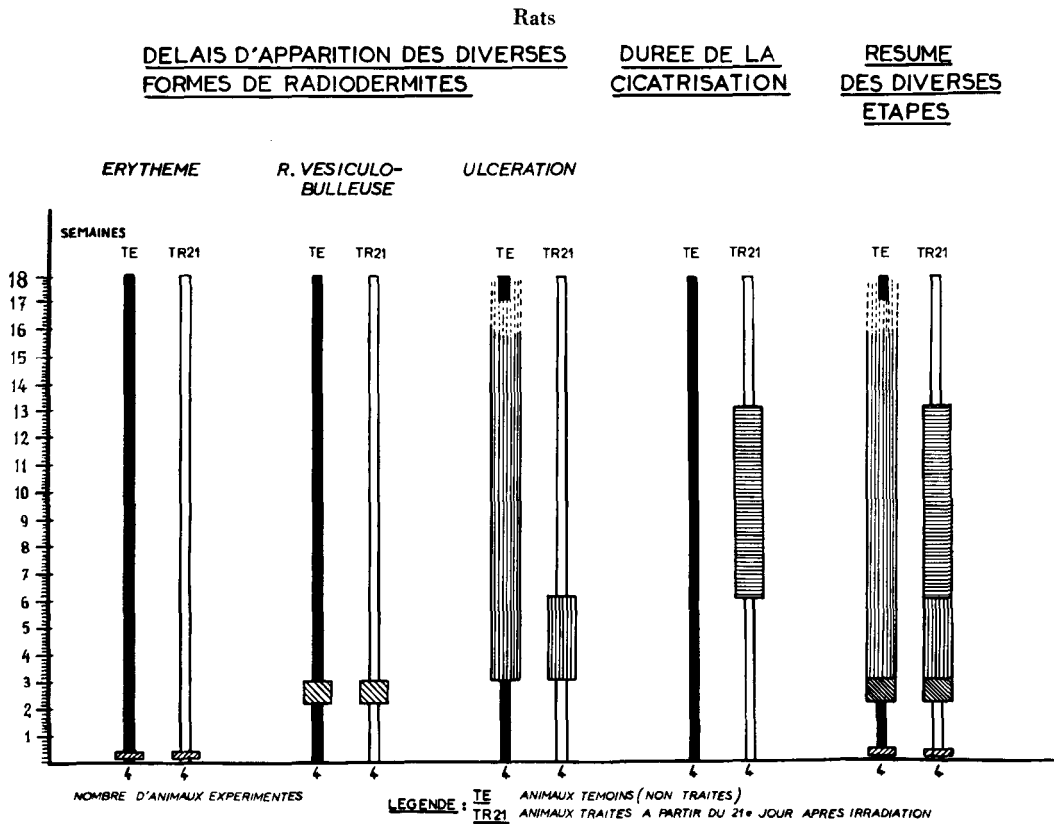
4. Diverses étapes d'évolution des radiolésions cutanées après irradiation locale de rayons X et au cours de leur traitement à divers délais. - Dose administrée: 20.000 r.



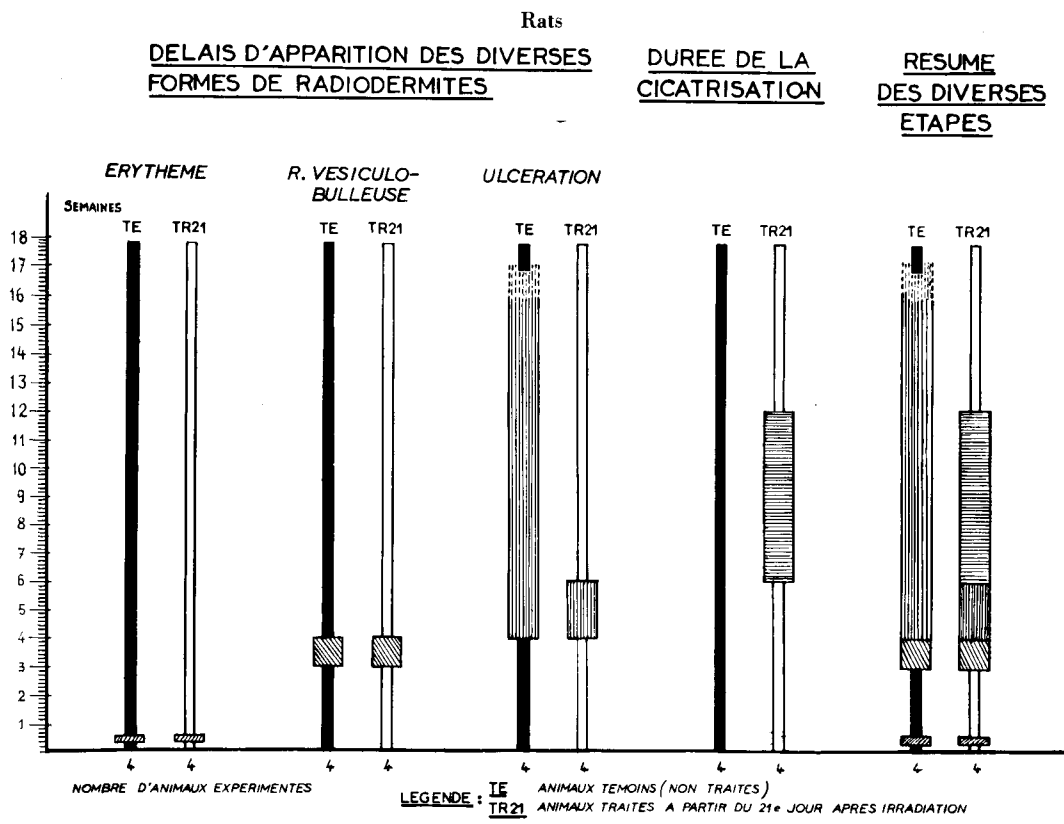
5. Diverses étapes d'évolution des radiolésions cutanées après irradiation locale de rayons X et au cours de leur traitement à divers délais. - Dose administrée: 30.000 r.



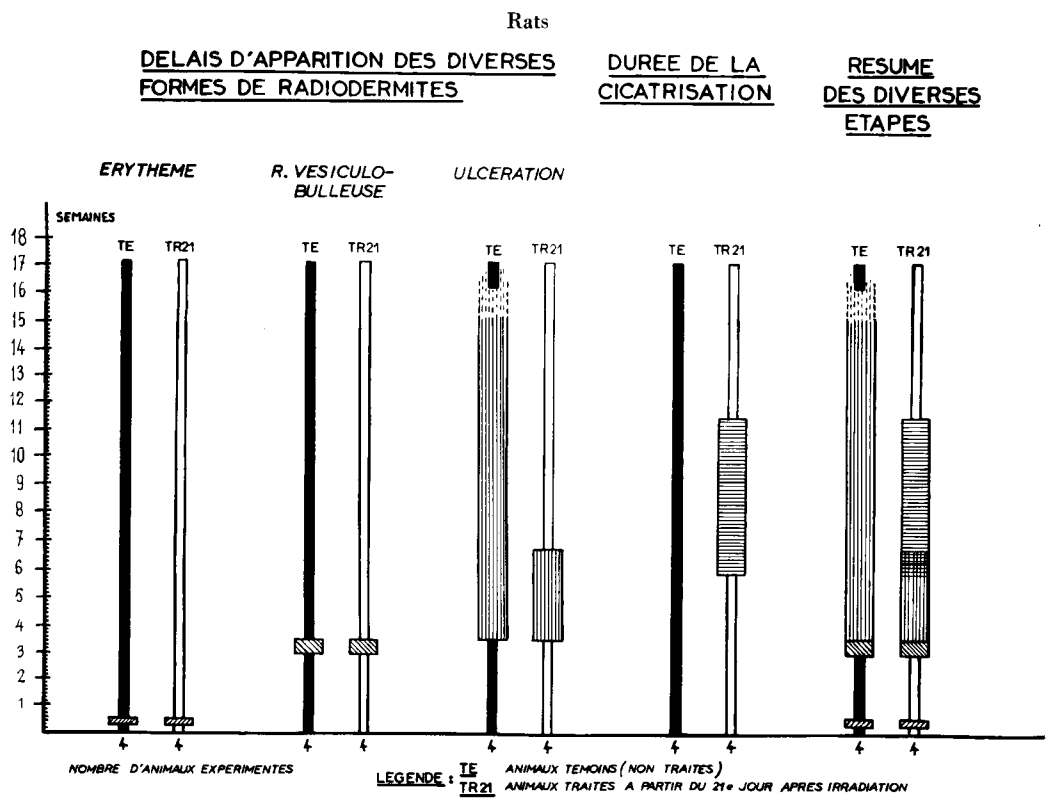
6. Diverses étapes d'évolution des radiolésions cutanées après irradiation locale de rayons X et au cours de leur traitement. - Dose administrée: 50.000 r.



7. Diverses étapes d'évolution des radiolésions cutanées après irradiation locale de rayons X et au cours de leur traitement - Dose administrée: 60.000 r.

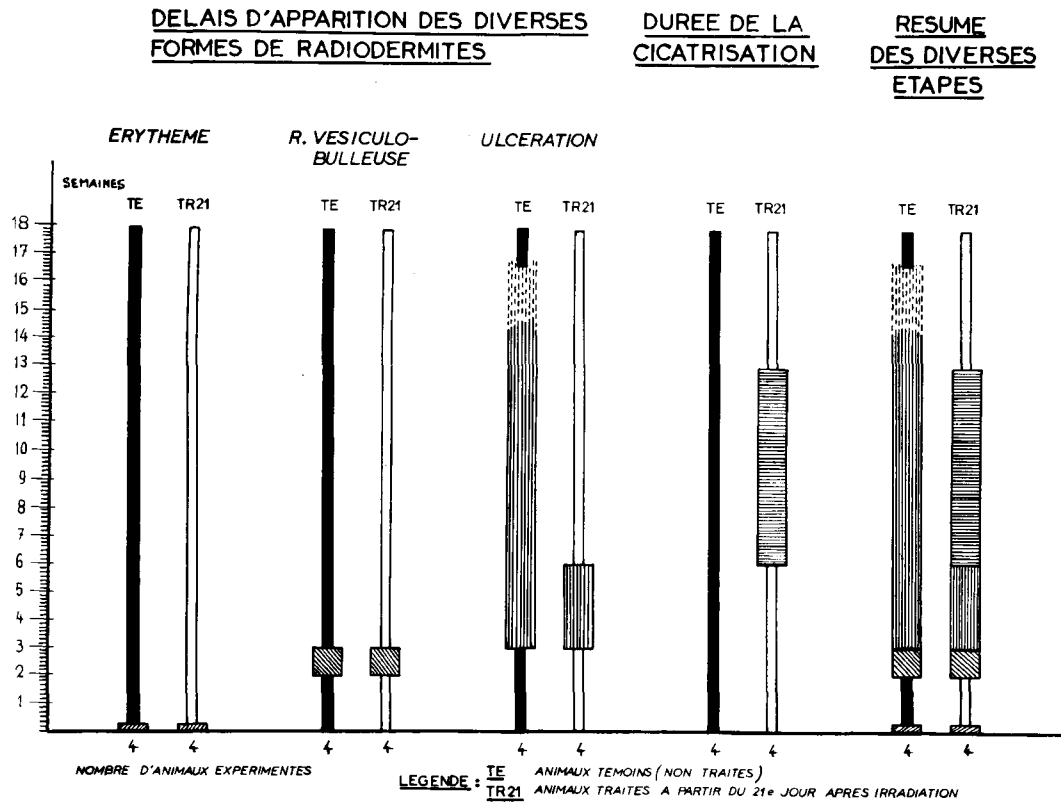


8. Diverses étapes d'évolution des radiolésions cutanées après irradiation locale de rayons X et au cours de leur traitement. - Dose administrée: 70.000 r.



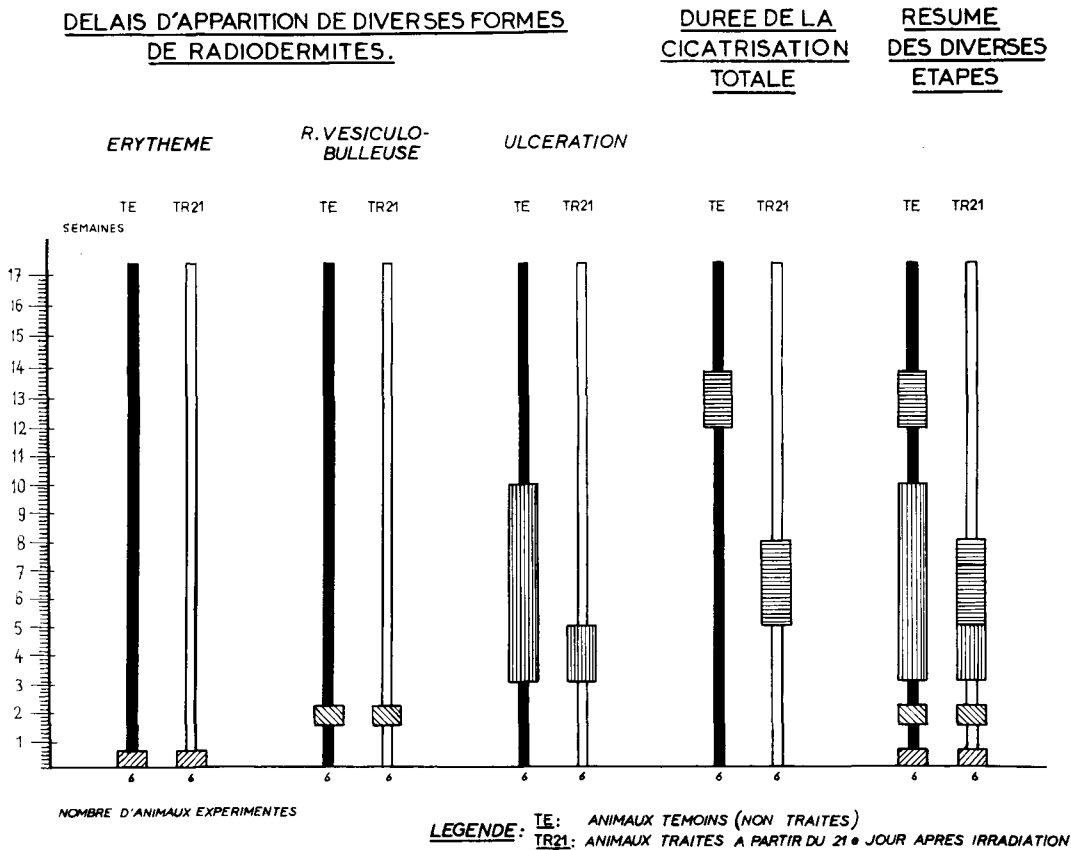
9. Diverses étapes d'évolution des radiolésions cutanées après irradiation locale de rayons X et au cours de leur traitement. - Dose administrée: 80.000 r.

Rats



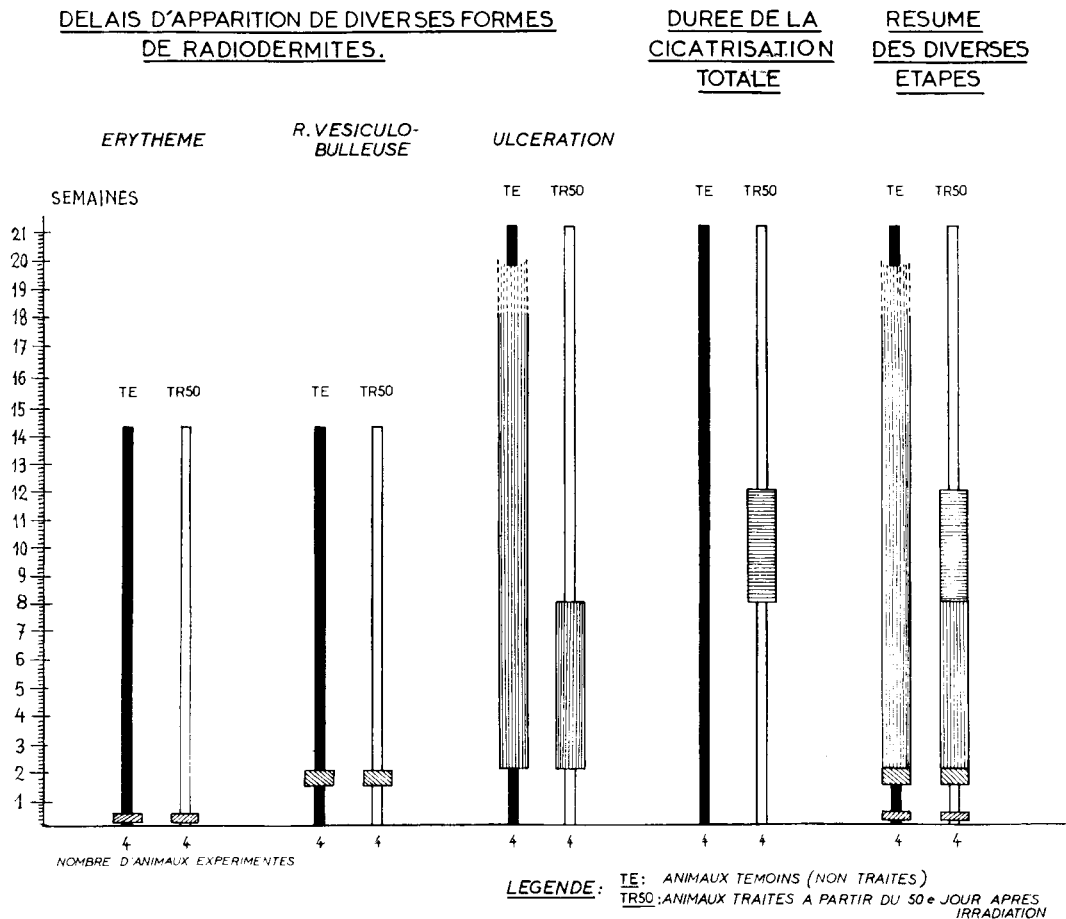
10. Diverses étapes d'évolution des radiolésions cutanées après irradiation locale de rayons X et au cours de leur traitement. - Dose administrée: 45.000 r.

Cobayes



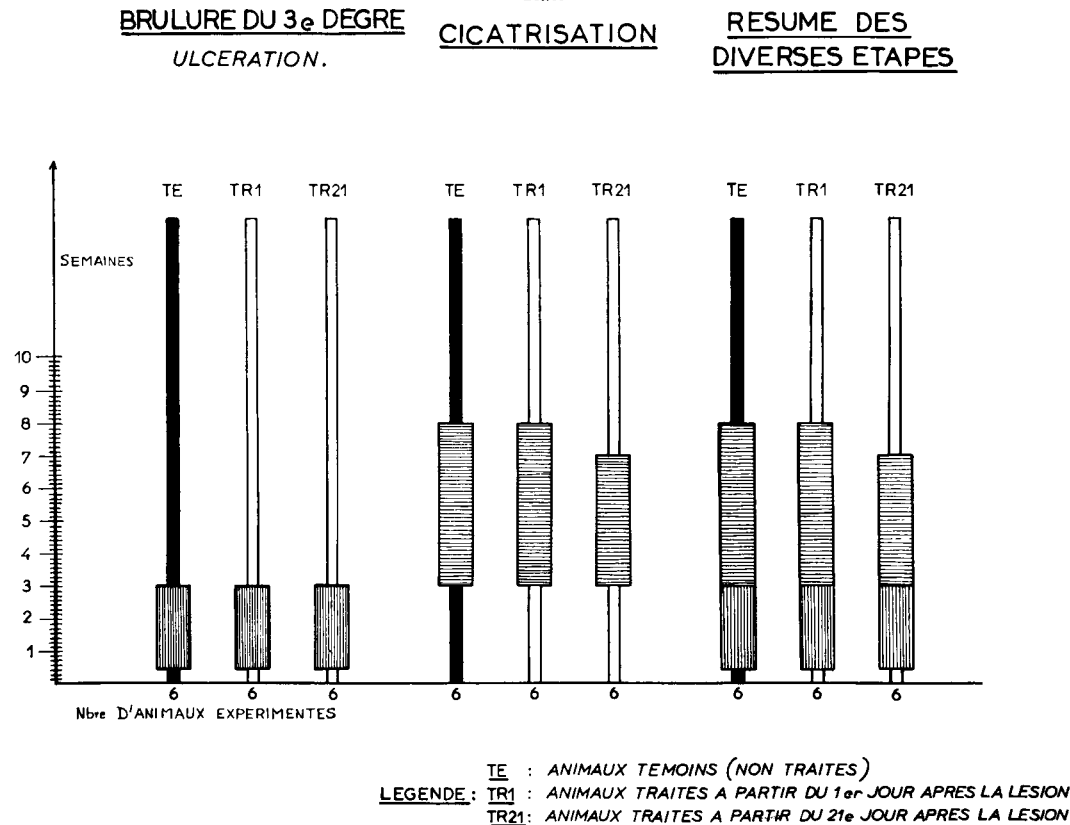
11. Diverses étapes d'évolution des radiolésions cutanées après irradiation locale de rayons X et au cours de leur traitement. - Dose administrée: 10.000 r.

Lapins



12. Evolution d'une lésion cutanée après brûlure et au cours de son traitement.

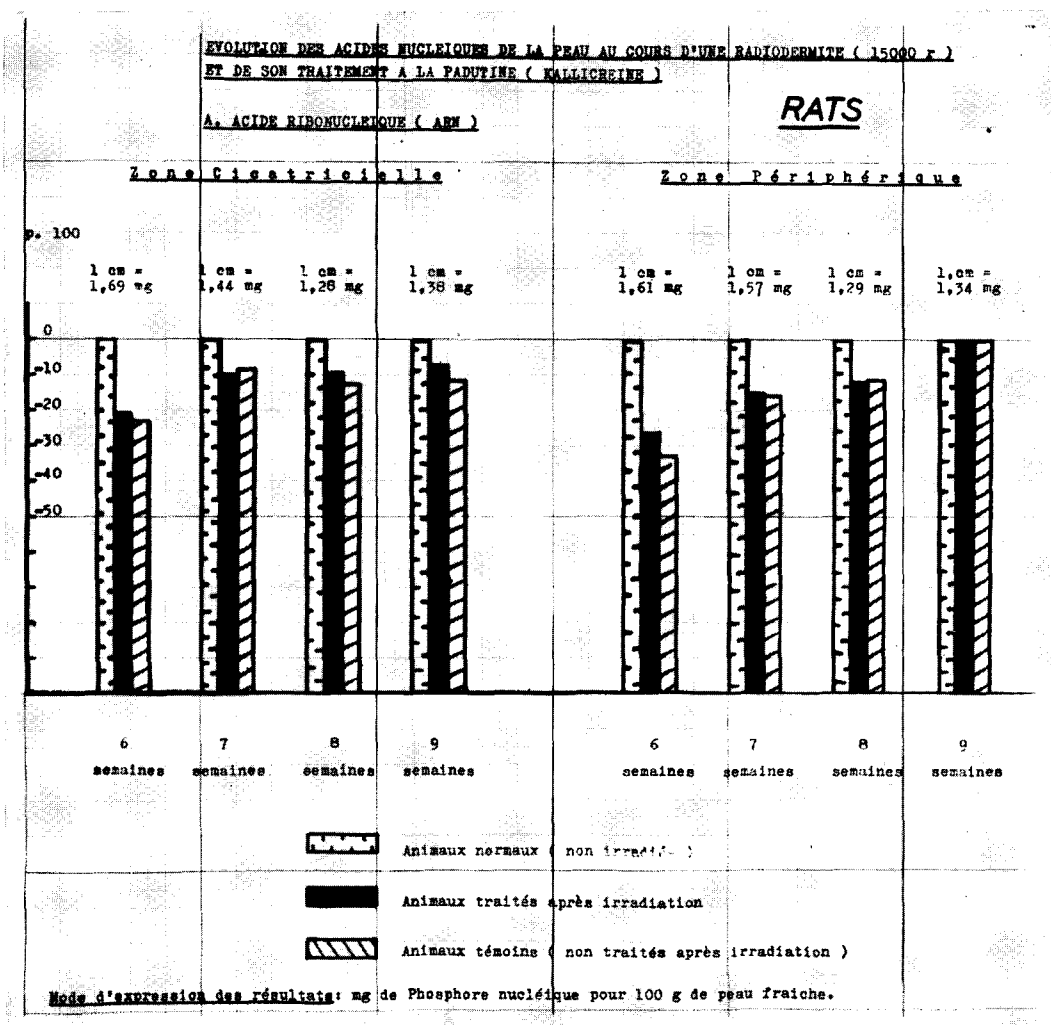
Rats





13. Evolution des acides nucléiques de la peau au cours d'une radiodermite (15.000 r)  
et de son traitement à la Padutine (Kallicréine)  
Rats

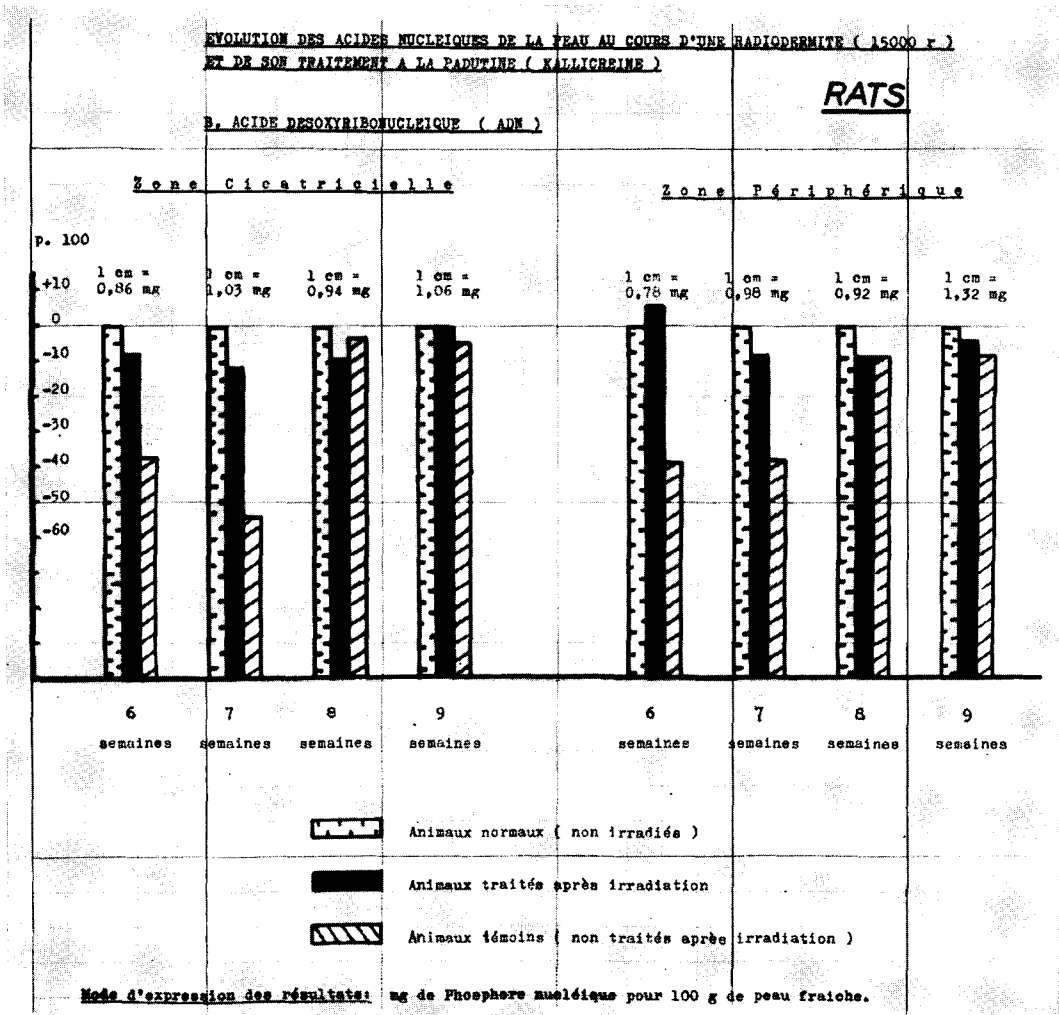
A. Acide ribonucléique (ARN)



14. Evolution des acides nucléiques de la peau au cours d'une radiodermite (15.000 r) et de son traitement à la Padutine (Kallicréine)

Rats

B. Acide désoxyribonucléique (ADN)







**TABLEAUX**



Tableau I

INFLUENCE DE LA PADUTINE (KALLICREINE) SUR LA FREQUENCE DES RECIDIVES  
APRES DES RADIOLESIONS CUTANEEES CHEZ LE RAT

Dose administrée (en r)	Nombre d'animaux expérimentés		Nombre de récides constatées		Délais d'apparition des récides après irradiation
	TE	TR	TE	TR	
10.000	5	16	1	0	7 <sup>e</sup> mois
15.000	31	26	9	2	3 <sup>e</sup> - 7 <sup>e</sup> mois
Total enregistré	36	42	10	2	

Légende: TE: animaux témoins (irradiés non traités).  
TR: animaux irradiés et traités à la Padutine.

Tableau II

EVOLUTION DES ACIDES NUCLEIQUES DE LA PEAU AU COURS D'UNE RADIOLESION  
ET DE SON TRAITEMENT A LA PADUTINE (KALLICREINE)  
RADIODERMITE 15.000 r

ACIDE RIBONUCLEIQUE

RATS

N° expér.	Délais d'observation après trait.	Début du traitement après irrad.	Nombre d'animaux en expér.	Sujet expér.	mg de P ARN pour 100 g de peau fraîche			
					Zone cicatricielle	p 100	Zone périphérique	p 100
1	6 semaines	2 mois	3	N	16,90		16,10	
			3	RXTR	13,50	—20	11,80	—27
			3	RXTE	13,10	—23	10,70	—33
2	7 semaines	3 semaines	3	N	14,40		15,70	
			3	RXTR	13,00	— 9,8	13,30	—15,3
			3	RXTE	13,20	— 8,4	13,20	—16
3	8 semaines	3 semaines	3	N	12,80		12,90	
			3	RXTR	11,60	— 9,4	11,40	—11,6
			3	RXTE	11,20	—12,5	11,50	—11
4	9 semaines	3 semaines	3	N	13,80		13,40	
			3	RXTR	12,80	— 7,3	13,40	0
			3	RXTE	12,20	—11,6	13,40	0

Légende: N : animaux normaux.  
RXTR: animaux irradiés - traités.  
RXTE: animaux irradiés - non traités.

**Tableau III**  
**EVOLUTION DES ACIDES NUCLEIQUES DE LA PEAU AU COURS D'UNE RADIOLESION**  
**ET DE SON TRAITEMENT A LA PADUTINE (KALLICREINE)**  
**RADIODERMITE 15.000 r**

ACIDE DESOXYRIBONUCLEIQUE					RATS			
N° expér.	Délais d'observation après trait.	Début du traitement après irradi.	Nombre d'animaux en expér.	Sujet expér.	mg de P ADN pour 100 g de peau fraîche			
					Zone cicatricielle	p 100	Zone périphérique	p 100
1	6 semaines	2 mois	3	N	8,60		7,80	
			3	RXTR	7,90	— 8	8,30	+ 6
			3	RXTE	5,30	—37	4,80	—39
2	7 semaines	3 semaines	3	N	10,30		9,80	
			3	RXTR	9,00	—12,5	8,00	— 8,6
			3	RXTE	4,70	—54	5,10	—38
3	8 semaines	3 semaines	3	N	9,40		9,20	
			3	RXTR	8,60	— 8,5	8,40	— 8,7
			3	RXTE	9,10	— 3,2	8,40	— 8,7
4	9 semaines	3 semaines	3	N	10,60		10,20	
			3	RXTR	10,70	0	9,70	— 3,8
			3	RXTE	10,10	— 4,7	9,40	— 8,3

*Légende:* N : animaux normaux.  
RXTR: animaux irradiés - traités.  
RXTE: animaux irradiés - non traités.

**Tableau IV**  
**EVOLUTION DES ACIDES NUCLEIQUES DE LA PEAU AU COURS D'UNE RADIOLESION**  
**ET DE SON TRAITEMENT A LA PADUTINE (KALLICREINE)**  
**RADIODERMITE 15.000 r**

VARIATION DU RAPPORT ARN/ADN					RATS	
N° expér.	Délais d'observation après trait.	Début du traitement après irradi.	Nombre d'animaux en expér.	Sujet expér.	Rapport ARN/ADN	
					Zone cicatricielle	Zone périphérique
1	6 semaines	2 mois	3	N	1,97	2,06
			3	RXTR	1,71	1,41
			3	RXTE	2,05	2,25
2	7 semaines	3 semaines	3	N	1,40	1,60
			3	RXTR	1,45	1,65
			3	RXTE	2,80	2,60
3	8 semaines	3 semaines	3	N	1,37	1,41
			3	RXTR	1,35	1,35
			3	RXTE	1,23	1,37
4	9 semaines	3 semaines	3	N	1,30	1,35
			3	RXTR	1,20	1,37
			3	RXTE	1,20	1,30

*Légende:* N : animaux normaux.  
RXTR: animaux irradiés - traités.  
RXTE: animaux irradiés - non traités.



Tableau V

ACTION DE LA PADUTINE (KALLICREINE) SUR LA REGENERATION CUTANEE  
APRES IRRADIATION LOCALE PAR RAYONS X  
RADIODERMITE 15.000 r

1. INDEX MITOTIQUE DES CELLULES EPIDERMQUES

N° expér.	Délais d'observation après irradi.	Début du traitement après irradi.	Nombre d'animaux en expér.	Sujet expér.	Figures mitotiques de la couche basale 9 h après blocage à la colchicine					
					Zone 1	p 100	Zone 2	p 100	Zone 3	p 100
1	40 jours	3 semaines	2	TE	4,40	-33	3,20	+62	3,40	+9
			2	TR	2,94		5,20		3,71	
2	45 jours	3 semaines	2	TE	7,10	-76	3,37	-60	2,33	-3
			2	TR	1,69		1,40		2,26	
3	50 jours	3 semaines	2	TE	4,60	-68	4,37	-68	3,00	-1
			2	TR	1,90		1,52		2,70	
4	55 jours	3 semaines	2	TE	5,30	-68	4,00	-45	2,40	-1,5
			2	TR	1,66		2,20		2,10	

Valeur normale: 2 - 2,35

Mode d'expression des résultats: Figures mitotiques pour 100 cellules.

Légende: TE : animaux témoins (irradiés - non traités).  
 TR: animaux traités (à partir du 21<sup>e</sup> jour après irradiation).  
 Zone 1: centre de la lésion.  
 Zone 2: périphérie de la lésion.  
 Zone 3: région symétrique non irradiée.

Tableau VI

ACTION DE LA PADUTINE (KALLICREINE) SUR LA REGENERATION CUTANEE  
APRES IRRADIATION LOCALE PAR RAYONS X  
RADIODERMITE 15.000 r

2. EVOLUTION DU COLLAGENE INSOLUBLE DANS LE TISSU CUTANE

N° expér.	Délais d'observation après irradi.	Début du traitement après irradi.	Nombre d'animaux en expér.	Sujet expér.	g de Collagène pour 100 g de peau fraîche					
					Zone 1	p 100	Zone 2	p 100	Zone 3	p 100
1	40 jours	3 semaines	2	TE	11,71	-12	10,36	- 2,1	13,50	-11
			2	TR	10,27		10,14		12,00	
2	45 jours	3 semaines	2	TE	7,66	+30	9,52	+ 2,5	9,62	+ 2,5
			2	TR	10,00		9,75		9,84	
3	50 jours	3 semaines	2	TE	16,15	+28	17,20	- 4,7		
			2	TR	20,70		16,40			
4	55 jours	3 semaines	2	TE	14,85	+30	14,00	+31	18,27	+19
			2	TR	19,63		18,42		21,78	

Valeur normale: 16

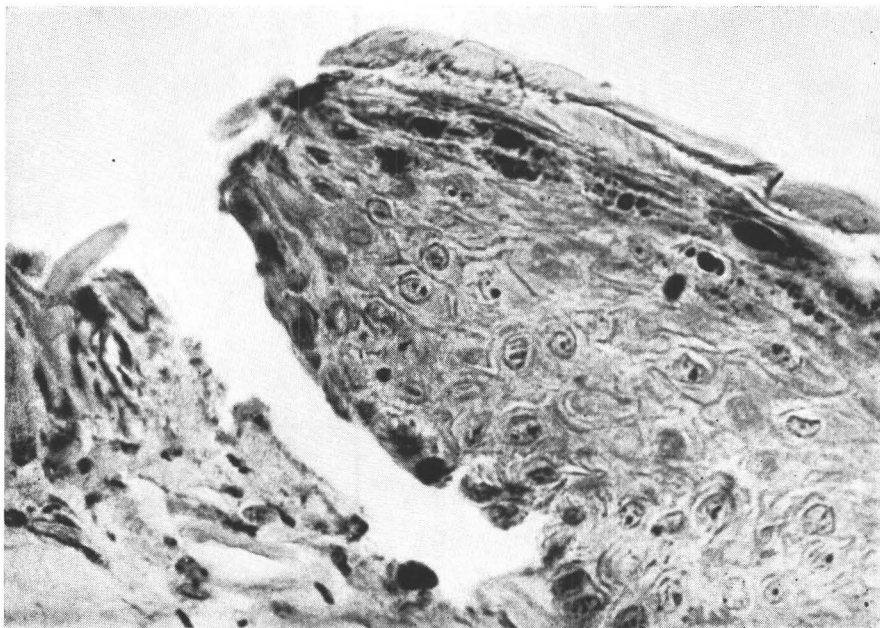
Légende: TE : animaux témoins (irradiés - non traités).  
 TR: animaux traités (à partir du 21<sup>e</sup> jour après irradiation).  
 Zone 1: centre de la lésion.  
 Zone 2: périphérie de la lésion.  
 Zone 3: région symétrique non irradiée.



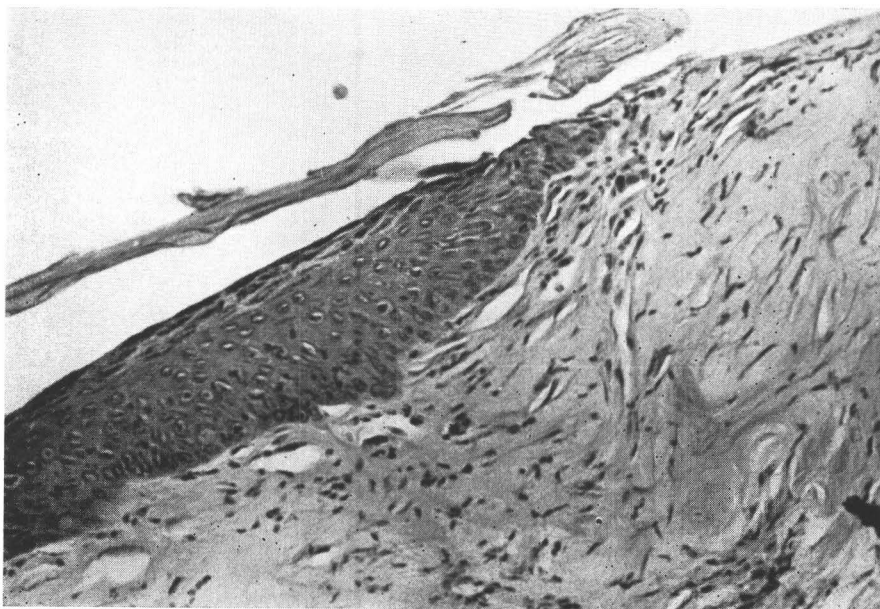
**ANNEXE III**

**MICROPHOTOGRAPHIES DE COUPES HISTOLOGIQUES  
DE RADIOLESIONS CUTANÉES**

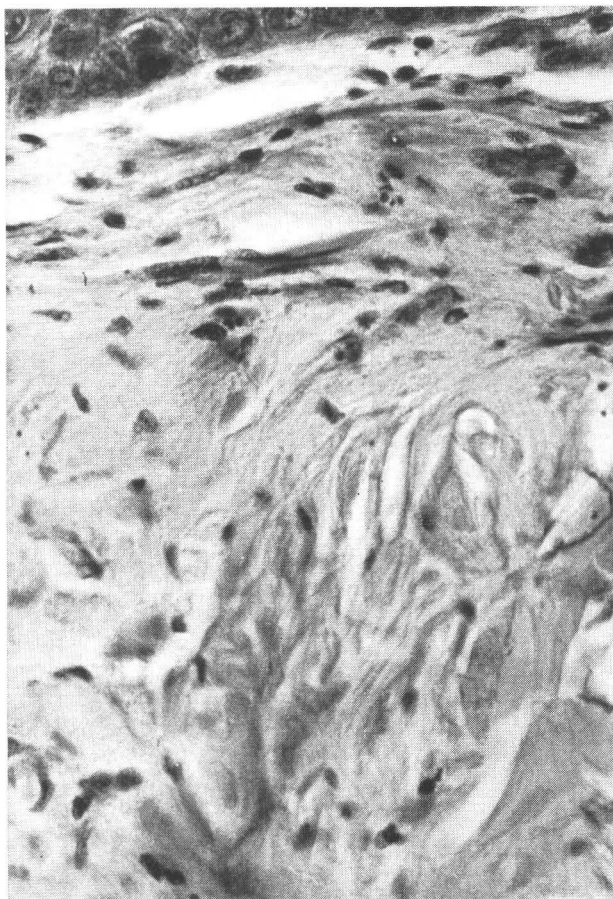




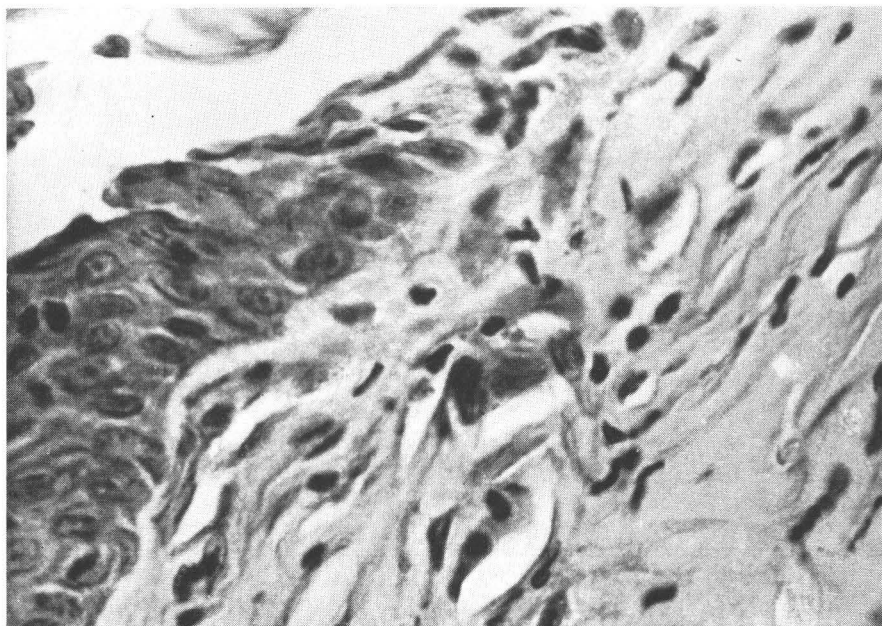
1. Bourgeons épidermiques avec gros granules de kératine donnant l'allure d'une plaie torpide (40 jours après irradiation).



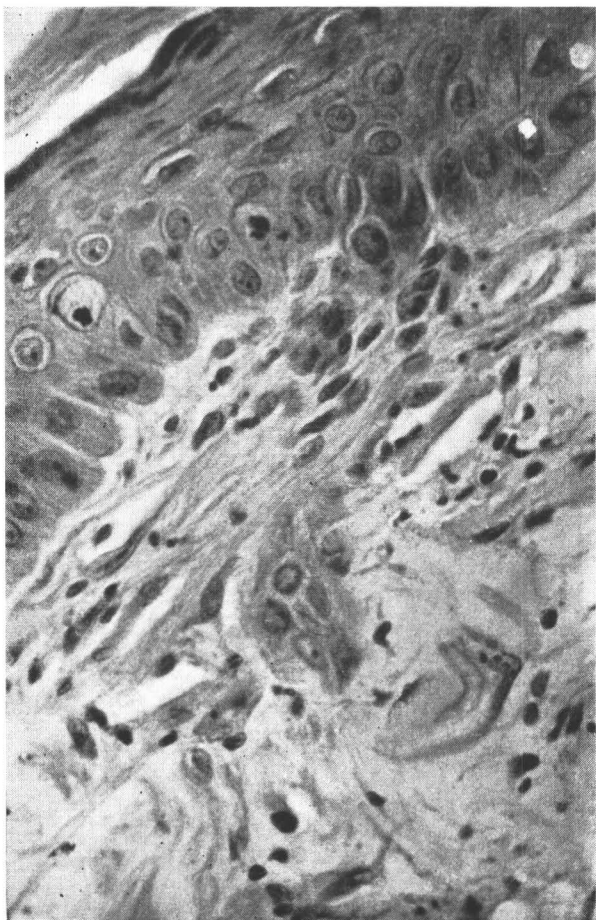
2. Lésion en voie d'épidermisation. Le processus est encore incomplet; on constate la présence de sinus dans les couches sous-épidermiques (40 jours après irradiation).



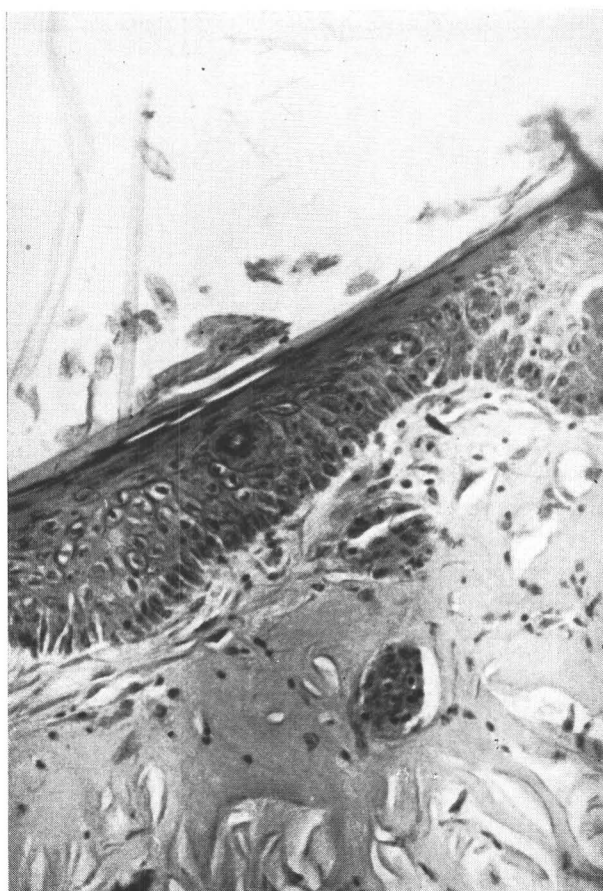
2'. Même zone que précédemment mais plus profonde.  
*Importante infiltration cellulaire sous-épidermique au milieu de faisceaux collagènes*  
*(40 jours après irradiation).*



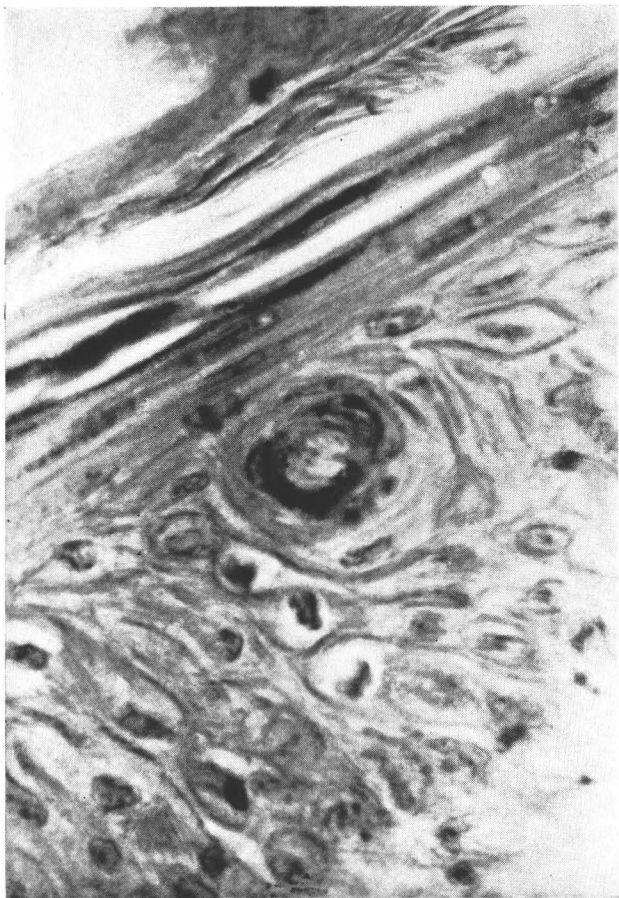
3. Détail de la coupe N° 2 montrant la reconstitution de l'épiderme et le recouvrement  
*progressif de la partie lésée (40 jours après irradiation).*



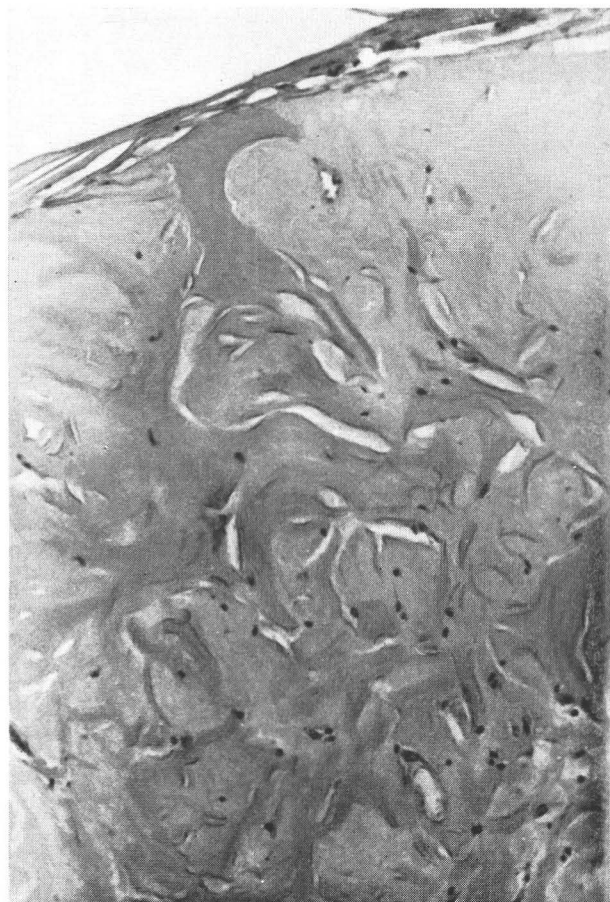
4. *Epiderme récent, épais, multicellulaire. La couche basale est bien apparente en voie de multiplication cellulaire (40 jours après irradiation).*



5. *Présence de formations épidermiques involutives prenant l'aspect de globes cornés dans la zone lésée (50 jours après irradiation).*

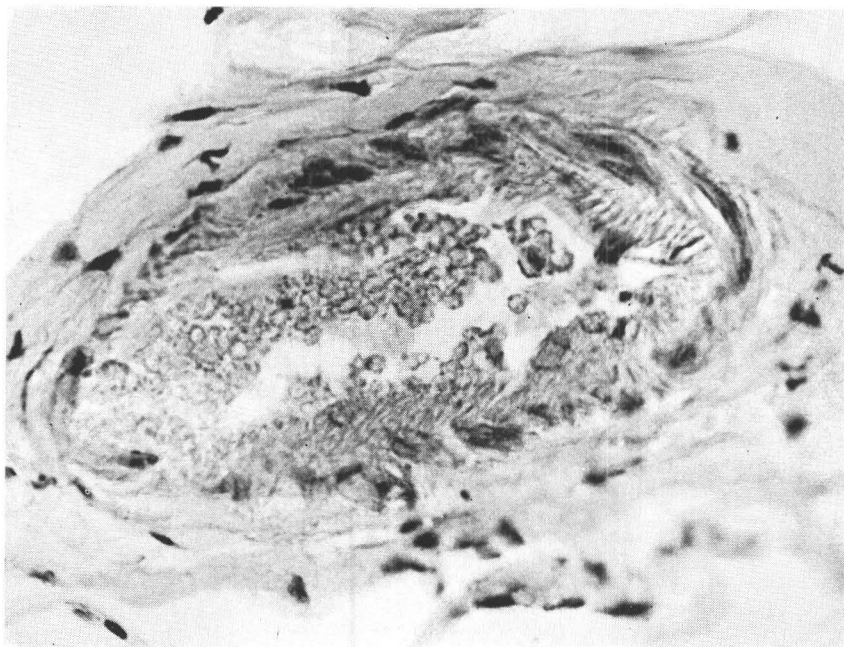


6. *Détail de la coupe précédente.*

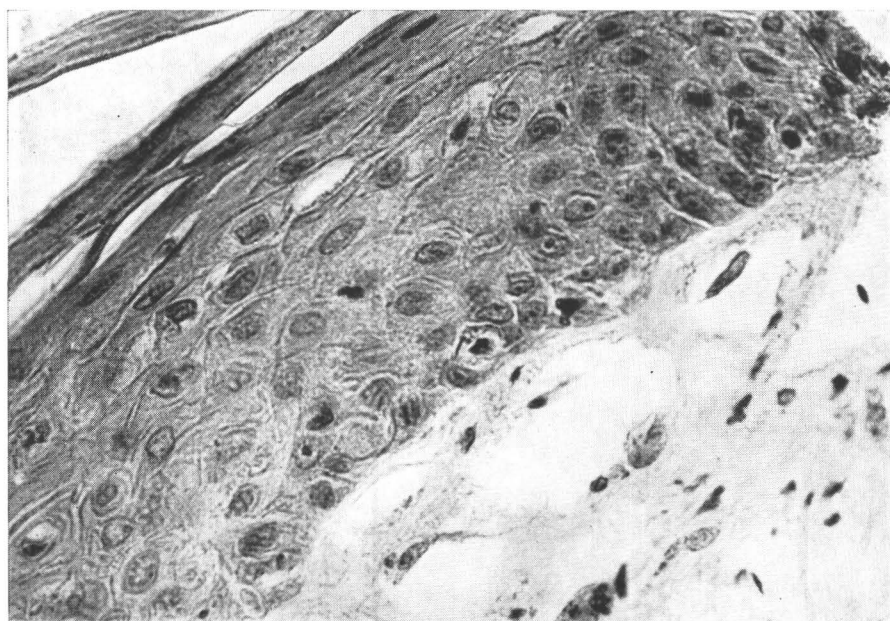


7. *Présence abondante de collagène dans un tissu lésionnel qui vient de commencer son épidermisation.*





8. *Présence d'un vaisseau thrombosé dans le tissu conjonctif.*



9. *Aspect d'un épiderme en régénération au cours du traitement à la Padutine. On remarque plusieurs assises cellulaires à grosses cellules arrondies dont les supérieures présentent déjà le phénomène de kératinisation.*



**ACTION DE LA PADUTINE  
DANS LE TRAITEMENT DES RADIODERMITES**

**MACROPHOTOGRAPHIES A DIVERS DELAIS**

**R A T S**

Irradiation: 50.000 et 60.000 r





Photo N° 1  
(Rat témoin: irradié - non traité).  
Irradiation: 50.000 r.  
Etat de la lésion 1 mois après irradiation chez tous les animaux.

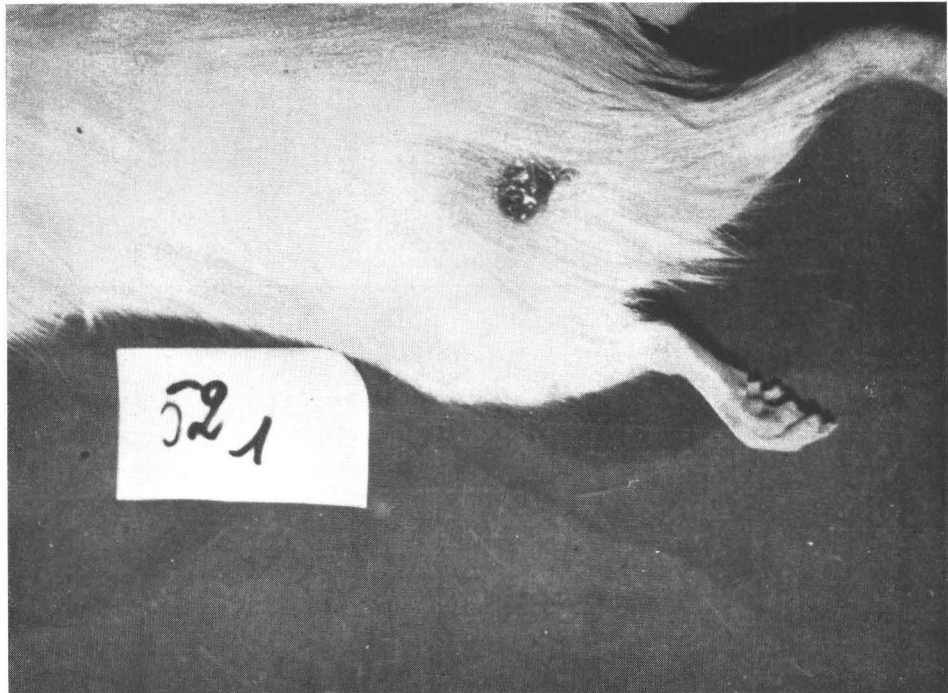


Photo N° 2  
 (Rats témoins: irradiés - non traités).  
 Irradiation: 50.000 r.  
 Etat de la lésion 3 mois et demi après irradiation.

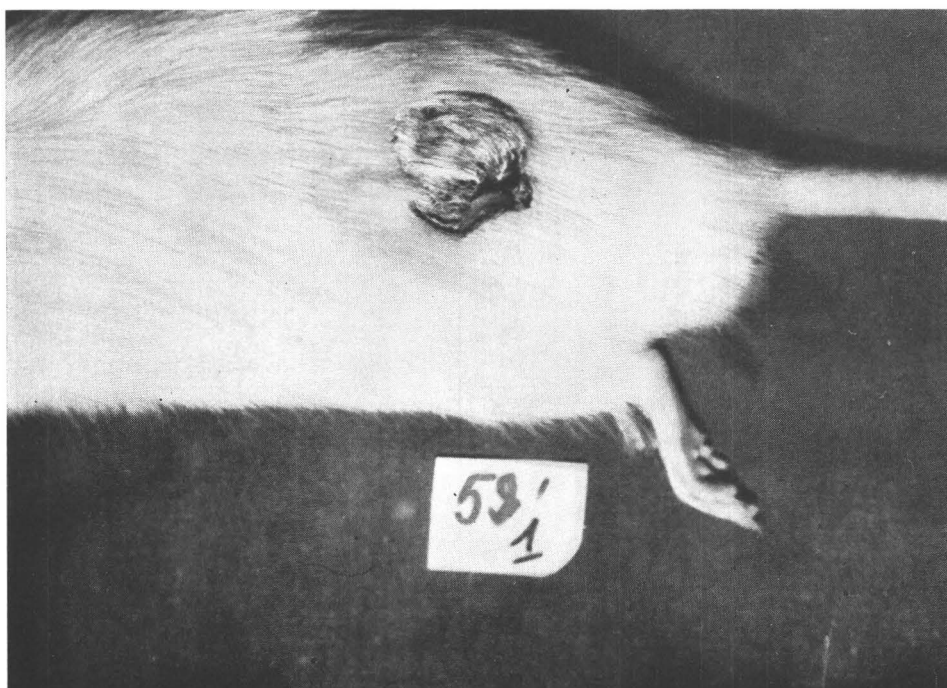


Photo N° 3  
(Rat irradié - traité).  
Irradiation: 50.000 r.

*Etat de la lésion avant traitement et un mois après irradiation chez tous les animaux.*



Photo N° 4  
 (Rats irradiés - traités).  
 Irradiation: 50.000 r.  
 Etat de la lésion 3 mois et demi après irradiation et 2 mois et demi après le début  
 du traitement à la Padutine.



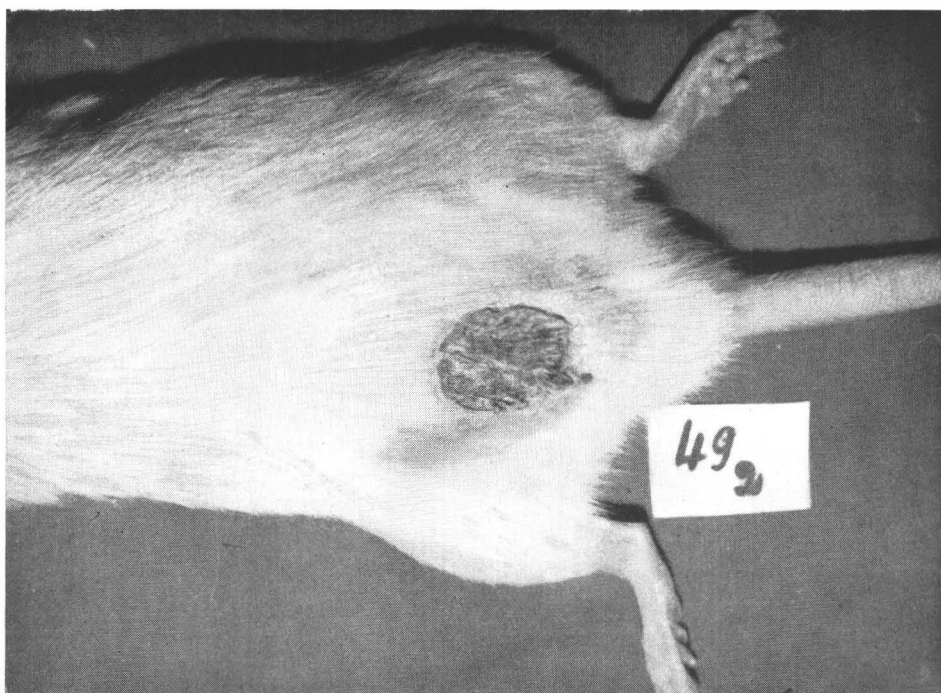


Photo N° 1  
*(Rat témoin: irradié - non traité).*  
*Irradiation: 60.000 r.*  
*Etat de la lésion 1 mois après irradiation.*



Photo N° 2  
*(Rat témoin: irradié - non traité).*  
*Irradiation: 60.000 r.*  
*Etat de la lésion 2 mois après irradiation.*

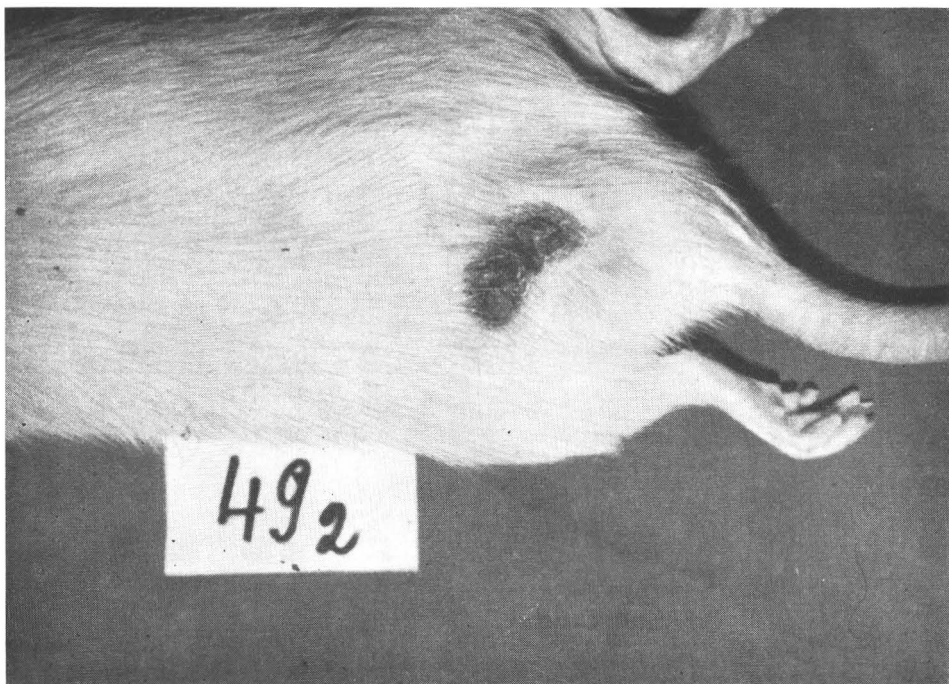


Photo N° 3  
(Rat témoin: irradié - non traité).  
Irradiation: 60.000 r.  
Etat de la lésion 3 mois et demi après irradiation.

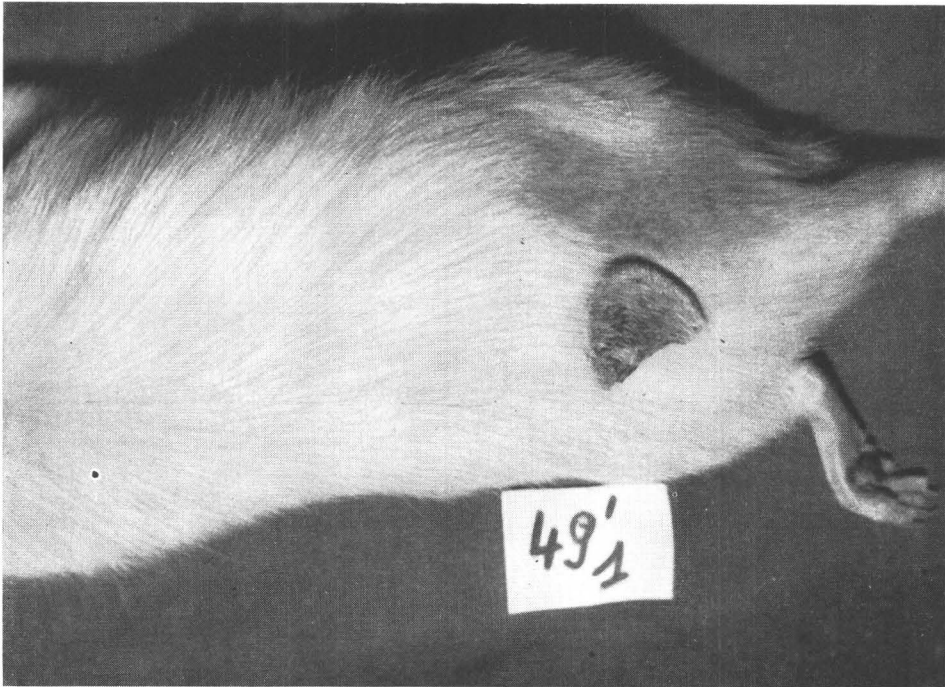


Photo N° 4  
 (Rat irradié - traité).  
 Irradiation: 60.000 r.  
 Etat de la lésion avant traitement et 1 mois après irradiation.

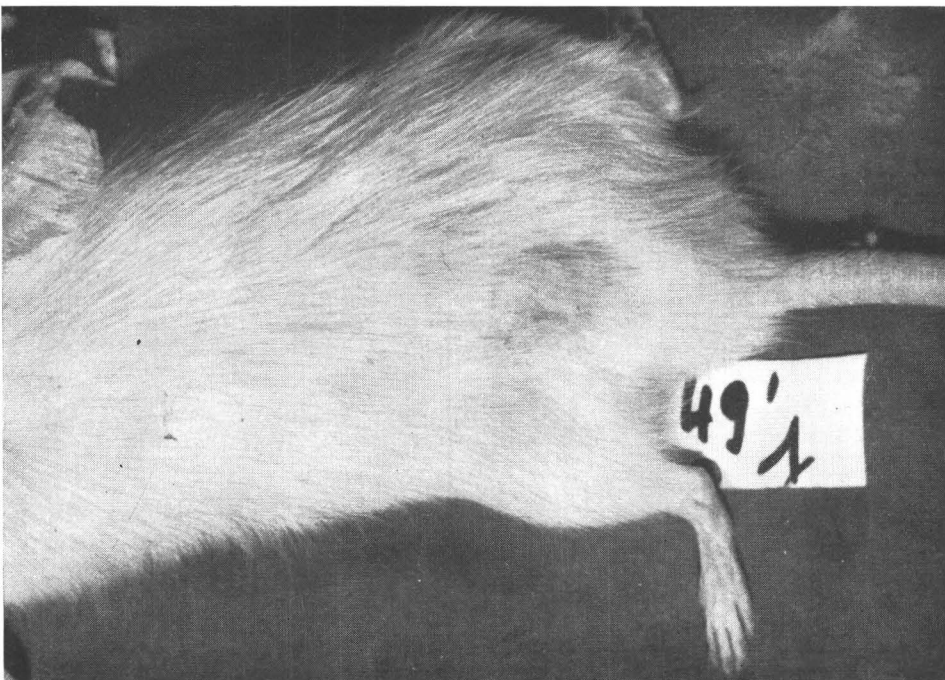


Photo N° 5  
 (Rat irradié - traité).  
 Irradiation: 60.000 r.  
 Etat de la lésion 2 mois après irradiation et 1 mois après le début du traitement à la Padutine.



Photo N° 6  
(Rat irradié - traité).  
Irradiation 60.000 r.  
*Etat de la lésion 3 mois et demi après irradiation et 2 mois et demi après le début  
du traitement à la Padutine.*

**C O B A Y E S**

Irradiation: 45.000 r (50 kV)  
(Récidives)



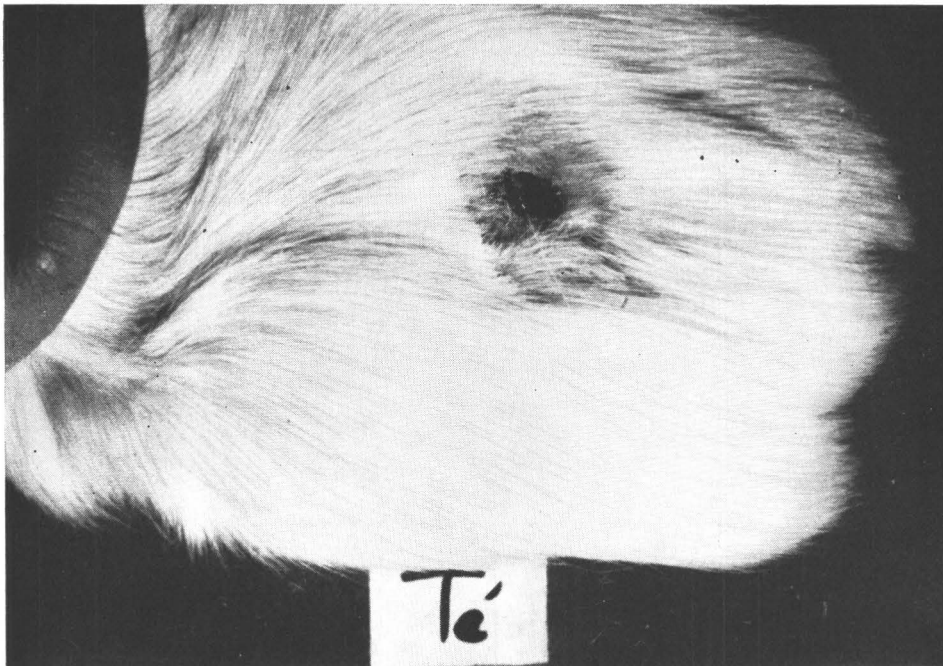


Photo N° 1  
 (Cobaye irradié - non traité: témoin).  
 Irradiation: 45.000 r.  
 Apparition d'une récurrence 4 mois et demi après irradiation sur une plaie cicatrisée  
 spontanément 3 mois et demi après irradiation.

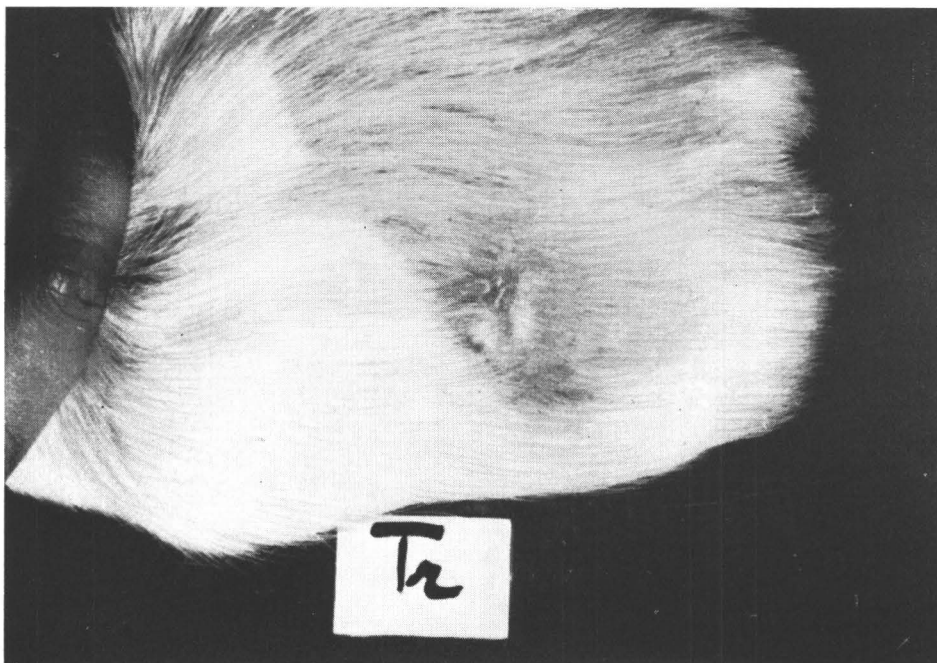


Photo N° 2  
 (Cobaye irradié - traité).  
 Irradiation: 45.000 r.  
 La cicatrisation est stable 4 mois et demi après irradiation.





## **LAPINS**

**Irradiation: 10.000 r (130 kV)**



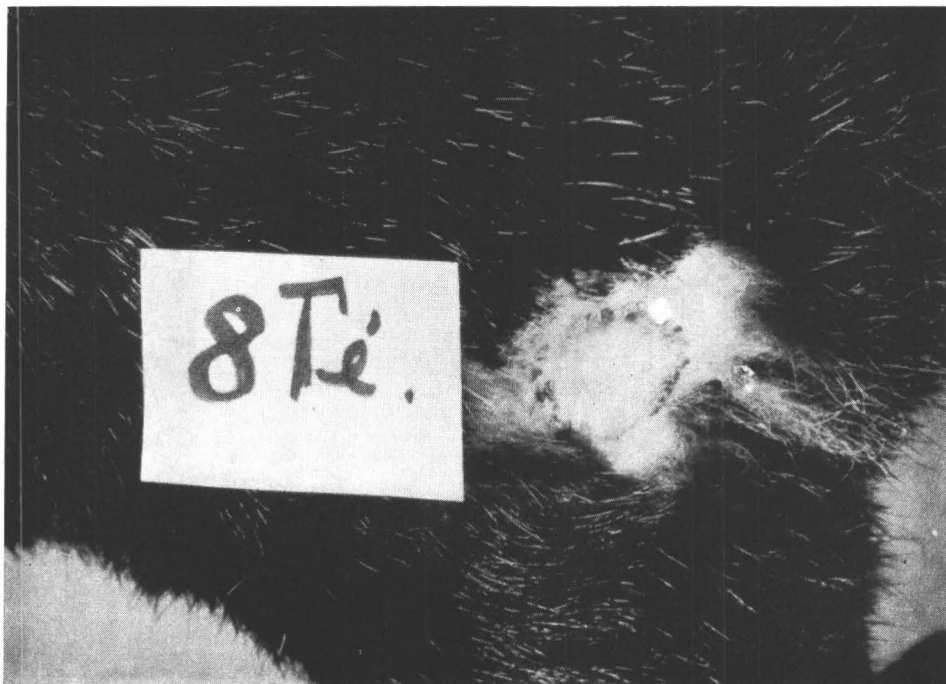


Photo N° 1  
 (Lapins irradiés - non traités: témoins).  
 Irradiation: 10.000 r (130 kV).  
 Aspect de la lésion 2 mois après irradiation.



Photo N° 2  
*(Lapins irradiés - non traités; témoins).*  
 Irradiation: 10.000 r (130 kV).  
 Aspect de la lésion 3 mois et demi après irradiation.

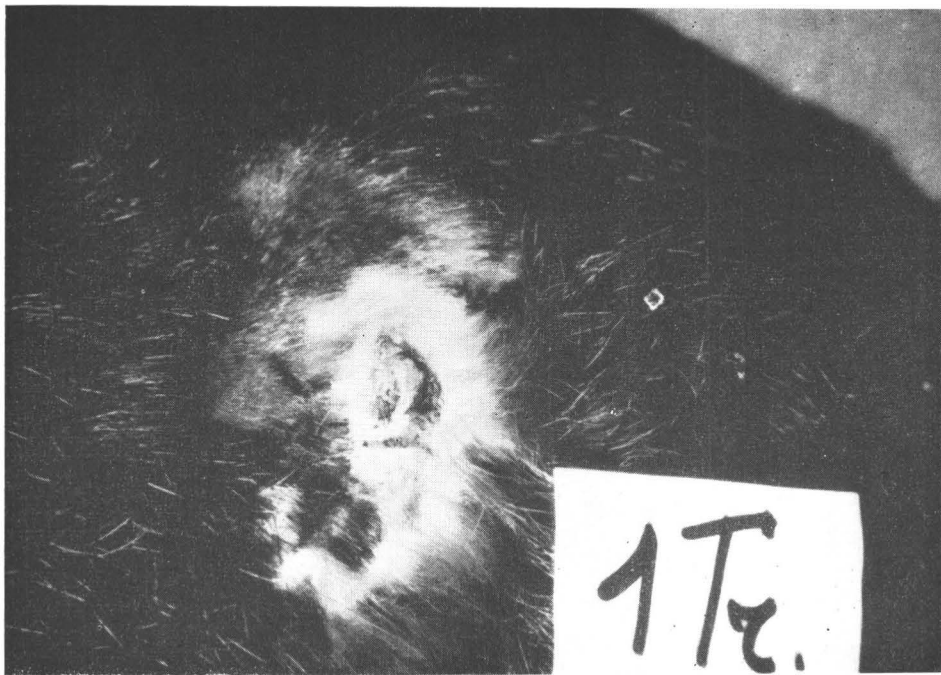
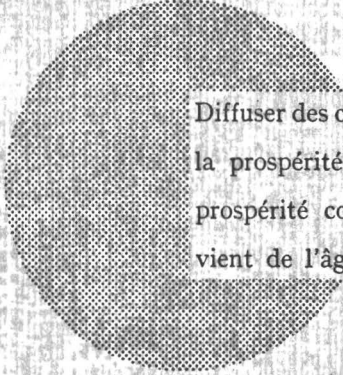


Photo N° 3  
 (Lapins irradiés - traités).  
 Irradiation: 10.000 r (130 kV).  
 Aspect de la lésion au début du traitement, 2 mois après irradiation.



Photo N° 4  
 (Lapins irradiés - traités).  
 Irradiation: 10.000 r (130 kV).  
 Aspect de la lésion 2 mois après le début du traitement, 5 mois et demi après irradiation.





Diffuser des connaissances c'est distribuer de la prospérité — j'entends la prospérité collective et non la richesse individuelle — et cette prospérité contribue largement à la disparition du mal qui nous vient de l'âge des ténèbres.

Alfred Nobel

